

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1958

N° 981

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HUTINEL Bernard

Né à PARIS, le 15 Octobre 1931

Présentée et soutenue publiquement le 26 Novembre 1958

LA COLIMYCINE

Étude expérimentale

Intérêt clinique par voie parentérale

Président : M. le Professeur MOUQUIN

L'EXPANSION

Éditeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
HUTINEL Bernard

Né à PARIS, le 15 Octobre 1931

Présentée et soutenue publiquement le 26 Novembre 1958

LA COLIMYCINE
Étude expérimentale
Intérêt clinique par voie parentérale

Président : M. le Professeur MOUQUIN



L'EXPANSION

Éditeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TABLEAU DU PERSONNEL

Nom du Candidat :

HUTINEL

Prénoms :

Bernard

Date de la soutenance : 26 novembre 1958.

Numéro d'ordre : 981

I. — PROFESSEURS

1

2

HUTINEL (Bernard). — La Colimycine — Etude expérimentale. Intérêt clinique par voie parentérale.

— Paris, *Expansion Scientifique Française*, 1959, in-8°, 50 pages. (Thèse Méd. [Et.], Paris, 1959, n° 981).

HUTINEL (Bernard). — La Colimycine — Etude expérimentale. Intérêt clinique par voie parentérale.

— Paris, *Expansion Scientifique Française*, 1959, in-8°, 50 pages. (Thèse Méd. [Et.], Paris, 1959, n° 981).

3

4

HUTINEL (Bernard). — La Colimycine — Etude expérimentale. Intérêt clinique par voie parentérale.

— Paris, *Expansion Scientifique Française*, 1959, in-8°, 50 pages. (Thèse Méd. [Et.], Paris, 1959, n° 981).

HUTINEL (Bernard). — La Colimycine — Etude expérimentale. Intérêt clinique par voie parentérale.

— Paris, *Expansion Scientifique Française*, 1959, in-8°, 50 pages. (Thèse Méd. [Et.], Paris, 1959, n° 981).

HUTINEL

Bernard

Nom du Candidat :

Prénoms :

Date de la soutenance : 26 novembre 1958.

Numéro d'ordre : 981

1

HUTINEL (Bernard). — La Colimycine — Etude expérimentale. Intérêt clinique par voie parentérale. — Paris, Expansion Scientifique Française, 1959, in-8°, 50 pages. (Thèse Méd. [Et.], Paris, 1959, n° 981).

2

HUTINEL (Bernard). — La Colimycine — Etude expérimentale. Intérêt clinique par voie parentérale. — Paris, Expansion Scientifique Française, 1959, in-8°, 50 pages. (Thèse Méd. [Et.], Paris, 1959, n° 981).

3

HUTINEL (Bernard). — La Colimycine — Etude expérimentale. Intérêt clinique par voie parentérale. — Paris, Expansion Scientifique Française, 1959, in-8°, 50 pages. (Thèse Méd. [Et.], Paris, 1959, n° 981).

4

HUTINEL (Bernard). — La Colimycine — Etude expérimentale. Intérêt clinique par voie parentérale. — Paris, Expansion Scientifique Française, 1959, in-8°, 50 pages. (Thèse Méd. [Et.], Paris, 1959, n° 981).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TABLEAU DU PERSONNEL

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BENARD (H.), BROcq (P.), BULLIARD (H.),
 CADENAT (F.), CHABROL (Et.), CHAMPY (C.),
 CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.),
 GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.),
 HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
 LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.),
 LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.),
 LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.),
 MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.),
 MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (Ch.),
 STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN

M. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR :

M. Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physiq. et aux Sports	CHAILLEY- BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et so- ciale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Beaujon ...	SICARD (A.)
Cliniques \ Cochîn	QUENU (J.)
chirurgicales Hôtel-Dieu .	MÉNÉGAUX (G.)
/ Salpêtrière .	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales répa- ratrice et orthopédique ..	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	DE GAUDART- d'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infan- tile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNK- BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cuta- nées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)

	MM.
Clinique des maladies infec- tieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies men- tales et de l'encéphale....	DELAY (J.)
Clinique des maladies méta- boliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.) JUSTIN- BESANÇON (L.)
Cliniques \ Bichat	DE GENNES (L.)
médicales Broussais .	MOREAU (R.)
Cochîn	BARIÉTY (M.)
Hôtel-Dieu	
Clinique médicale d'hydro- climatologie thérapeutique .	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeu- tique	PASTEUR VALLERY- RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des mala- dies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie .	PETIT- DUTAILLIS (D.)
Cliniques \ Baudelocque	LACOMME (M.)
obstétricales { Port-Royal	VARANGOT (J.)
Tarnier	LANTUÉJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique ...	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	AUBIN (A.)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisio- logie	BERNARD (E.)

	MM.
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture ...	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique ...	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (<i>Chaire à titre personnel</i>)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)

	MM.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale ...	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale.. (<i>Chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.) Pr. s. ch.
	CABROL (C.)
	DEBEYRE (J.)
	OLIVIER (G.)
	GAUTHIER-VILLARS (M ^{re} P.)
Anatomie pathologique	Pr. s. ch.
	BUSSER (F.)
Anesthésiologie	GOUYGOU (Ch.)
	N... N...
	HAUDUROY (P.)
Bactériologie	Pr. s. ch. (Dét.)
	NÉVOT (A.)
	Pr. s. ch.
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BARBIER (P.)
	ETTORI (J.)
	Pr. s. ch. (Dét.)
	DESCREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	SCHAPIRA (G.)
	BOURLIÈRE
Carcinologie	N... N...
Dermato-syphiligraphie ...	DUPERRAT
Electro-Radiologie	N...
Embryologie	TUCHMAN-
Hématologie	DUPLESSIS
	N... N...
	COUJARD (R.)
Histologie	Pr. s. ch.
	N...
Hydrologie	N...
	CORNET (A.)

	MM.
Hygiène	BOYER (J.)
	Pr. s. ch.
	DEPARIS (M.)
	Pr. s. ch.
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
	Pr. s. ch.
	GAULTIER (M.)
	HADENG (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
	GRASSET (J.)
	LE LORIER (G.)
	LEPAGE (F.)
Obstétrique	MERGER (R.)
	MORIN (P.)
	RAVINA (J.)
	ROBEY (M.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.)
	DESIGNES (P.)
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.)
	MADURO (R.)
	BRUMPT (L.-C.)
Parasitologie	Pr. s. ch.
	CHABAUD (A.)
	RUDLER (J.)
	Pr. s. ch. (Dét.)
Pathologie chirurgicale ...	ABOULKER (P.)
	BARCAT (J.)
	CAUCHOIX (J.)
	DUBOST (C.)
	FAUREL (J.)

	MM.		MM.
Pathologie chirurgicale ...	FLABEAU (F.)	Pathologie médicale	ROYER (P.)
	GERMAIN (A.)		THIEFFERY (St.)
	GOSSET (J.)		TURIAT (J.)
	LAURENCE (G.)		WOLFROMM (R.)
	LORTAT-JACOB (J.)		N...
	N...		N...
Pathologie expérimentale ...	OLIVIER (Cl.)	Pédiatrie	JOSEPH (R.)
	POILLEUX (F.)		MOZZICONACCI (P.)
	THOMERET (G.)		POLONOVSKI (Cl.)
	VERNE (J. M.)		LEVY (M ^{lle} J.)
	N... N...		Pr. s. ch.
	LOEPER (J.)	Pharmacologie	N...
Pathologie médicale	MAURICE (P.)		BARJETON (D.)
	HAGUENAU (J.)		Pr. s. ch.
	Pr. s. ch.		PARROT (J.)
	BOUDIN (G.)		Pr. s. ch.
	BOUVIER (J.-B.)	Physique médicale	DEJOURS (P.)
Pathologie médicale	BRICAIRE (H.)		GOUGEROT (L.)
	BRISAUD (H.)		N...
	CASTAIGNE (P.)		KREIS (B.)
	CONTE (M.)		PICHOT (P.)
	DEROT (M.)		N...
Pathologie médicale	DOMART (A.)	Pneumo-phthisiologie	Rhumatologie
	LAMOTTE (M.)		DELBARRE (F.)
	LAROCHE (C.-P.)		Stomatologie
	MACREZ (Cl.)		CHAPUT (M ^{me} A.)
	MILLIEZ (P.)		CHASSAGNE (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)		PERRAULT (M.)
Pathologie médicale	RAMBERT (P.)	Thérapeutique	Urologie
			KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)	Clinique médicale	KOURILSKY (R.)
	HUGUIER (J.)	Clinique neurologique	DE SEZE (S.)
	LÉGER (L.)	Clinique obstétricale	MAYER (S.)
	PADOVANI (P.)	Clinique ophtalmologique ..	OFFRET (G.)
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
	DREYFUS (G.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Secrétaire général de la Faculté....	M. MOREL (J.)		
Secrétaire	M ^{lle} CHAINTREUIL (G.)		
Conservateur, chargé de la direction.	M. le Docteur HAHN (A.)		
Conservateurs	M ^{lles} DUMAITRE (P.)		
	GOICHON (A.-M.)		
Bibliothécaires	M ^{me} CONTET (J.)		
	M ^{lles} LAURENT (H.)		
	LE NOIR (G.)		
	QUIVREUX (E.)		

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE,

A MON BEAU-PÈRE,

A MES FRÈRES ET SŒURS,

A MES ONCLES,

le Professeur André SICARD, Professeur de clinique
chirurgicale, Chirurgien de l'hôpital Beaujon.

le Docteur Pierre SICARD.

le Docteur Jacques SICARD.

*Dont l'affection et le dévouement profond me furent
toujours tellement précieux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL MOUQUIN,

Professeur de clinique de cardiologie, Médecin de
l'Hôpital Broussais.

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

*Nous ne saurions trop le remercier de l'affection et
de la fidélité que nous avons toujours trouvées auprès de
lui, depuis la mort de son très cher ami :*

Jean HUTINEL.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES TREFOUEL,

Directeur de l'Institut Pasteur, Membre de l'Institut,
Membre de l'Académie nationale de Médecine.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NOEL BERNARD,

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUJARRIC DE LA RIVIÈRE,

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur, Membre de
l'Académie nationale de Médecine.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUBLANT,

Secrétaire général de l'Institut Pasteur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MARTIN,

Médecin-chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

*Témoignage de haute reconnaissance, de respectueux
et fidèle attachement pour le précieux enseignement qu'il
nous a constamment prodigué.*

*Qu'il veuille bien trouver dans cet hommage, le reflet
de l'amitié que mon père avait pour lui.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SUREAU,

Médecin de l'hôpital de l'Institut Pasteur, Docteur
ès-Sciences.

*Qui m'a accueilli avec tant de bienveillance dans son
pavillon et que je ne saurais trop remercier des conseils
éclairés et affectueux qu'il m'a prodigués, au cours de
ma première année d'internat.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHABBERT,

Chef de Laboratoire de l'hôpital de l'Institut Pasteur.

*Que nous remercions vivement de nous avoir guidés
tout au long de ce travail et a bien voulu nous commu-
niquer les résultats de ses travaux personnels.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND DE LAVEDAN DE CASAUBON

Médecin de l'hôpital Pasteur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROGER LE CANUET,

Radiologiste de l'hôpital Pasteur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ÉMILE HENOCQ.

Qu'ils soient remerciés de leur bienveillance et de leur enseignement.

A MESSIEURS LES DOCTEURS JEAN BERROD ET LOUIS MARTIN,

Assistants à l'hôpital Pasteur.

Qui nous ont fait bénéficier de leur expérience et dont l'amitié fut précieuse en toutes circonstances.

A MES CAMARADES D'INTERNAT,

A JEAN-CLAUDE PATTE et à tous mes amis du Laboratoire, auxquels j'adresse un sincère et amical Merci.

AUX SŒURS HOSPITALIÈRES DE SAINT-JOSEPH-DE-CLUNY.

LA COLIMYCINE

Etude expérimentale

Intérêt clinique par voie parentérale

INTRODUCTION

Le service de notre Maître, le Docteur René MARTIN, sert souvent de champ d'expérimentation pour de nouveaux antibiotiques.

Au cours de notre internat, il nous a été récemment possible d'étudier : LA COLIMYCINE.

C'est un antibiotique polypeptidique, isolé en 1950, au Japon, par Yasuo KOYAMA et utilisé en Italie depuis 1956.

Nous savons que les antibiotiques polypeptidiques, produits jusqu'alors par des bactéries, ont été les premiers à apparaître :

- tout d'abord, la tyrothricine de DUBOS,*
- plus tard, la bacitracine et la Polymyxine.*

Cette famille d'antibiotiques est très vaste, mais, malheureusement, ils sont, le plus souvent, soit inactifs « in vivo », soit d'une grande toxicité pour l'organisme.

Nous avons eu la possibilité d'expérimenter la Colimycine, d'abord « in vitro » grâce aux travaux du Docteur CHABBERT, Chef de laboratoire de l'Hôpital et ensuite, nous avons pu étudier son action clinique, dans le service du Docteur René MARTIN.

Nous avons pu constater que ce nouvel antibiotique possédait une haute activité bactériologique sur les germes Gram-négatif et que sa toxicité pour l'organisme était très faible, voisine de celle des autres antibiotiques.

Nous remercions le Laboratoire Roger Bellon, qui a bien voulu mettre à notre disposition la Colimycine qui nous était nécessaire.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE GÉNÉRALE

A) ORIGINE.

La Colimycine est un polypeptide basique extrait d'une culture purifiée d'*Aerobacillus Colistinus*, microorganisme isolé par Yasuo KOYAMA au Japon, en 1950.

B) PRÉSENTATION.

La Colimycine est utilisée sous forme de deux sels :

1° Le sulfate de Colimycine, pour l'administration par voie buccale.

2° Le Méthane Sulfonate de Colimycine, pour l'administration par voie parentérale.

C) PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.

C'est une poudre microcristalline blanc-jaunâtre, inodore, d'une saveur légèrement amère.

Elle est *stable* à la chaleur ; la Colimycine peut rester plusieurs jours à la température de 100° C, sans que l'on puisse constater une perte sensible d'activité.

Elle présente un *spectre d'absorption* ultra-violet maximum à 225 mμ.

Le produit purifié est homogène à l'*électrophorèse* (à pH = 5) et par distribution à contre courant.

Par contre, le produit commercial présente 3 pics de migration à l'*électrophorèse* et 5 spots après chromatographie butanol-acétique.

Seuls une tache et un spot correspondent au produit purifié et sont antibiotiques.

D) PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

Le poids moléculaire est de : $1\ 200 \pm 50$.

Le spectre d'absorption fait déjà pressentir l'absence d'acides aromatiques.

La Colimycine est un polypeptide basique de constitution suivante (en %) :

1. Thréonine	11,76
dl. Leucine	10,67
Acide α, γ-Diamino butyrique	18,11

G) ÉTUDE DE LA TOXICITÉ.

Les études de toxicité ont été effectuées au laboratoire de Recherche scientifique de Turin, par FORNI et GUIDETTI.

1° Toxicité aiguë :

a) Souris :

La Colimycine a été administrée en *injection intrapéritonéale* à des lots de 8 *souris* d'un poids voisin de 18 g.

Nous indiquons, ci-dessous, les chiffres de mortalités observées.

DOSE EN mg/kg	NOMBRE D'ANIMAUX EN EXPÉRIENCE	NOMBRE DE MORTS	% DE MORTS
16	8	0	0
19,2	8	2	25
23	8	4	50
27,6	8	7	87,5
33,1	8	7	87,5

Le calcul de la DL_{50} donne pour celle-ci une valeur égale à 23 *mg par kg*.

b) Cobaye :

Ici encore, la Colimycine a été injectée par voie *intra-péritonéale* à des lots de deux animaux.

DOSE EN mg/kg	NOMBRE D'ANIMAUX EN EXPÉRIENCE	NOMBRE DE MORTS	% DE MORTS
30	8	0	0
35	8	4	50
40	8	6	75
45	8	7	87,5
50	8	7	87,5

Le calcul de la DL_{50} donne une valeur de 33,1 *mg/kg*.

c) Lapin :

La détermination de la DL_{50} sur des lots de 10 animaux donne pour celle-ci, une valeur égale à 50 *mg par kg*.

2° Toxicité chronique :

L'expérimentation a été effectuée sur un lot de 20 souris qui ont reçu, chaque jour, pendant 50 jours, par voie *intra-péritonéale*, 0,04 mg de Colimycine en solution aqueuse (0,5 ml).

16 souris sur 20 ont survécu, après avoir reçu une quantité globale de 2 mg de Colimycine, soit 100 mg par kg et ont été sacrifiées pour l'examen.

L'autopsie des 20 animaux n'a permis de constater aucune modification histologique des principaux organes :

- poumons,
- foie,
- reins,
- rate,
- cerveau...

permettant d'imputer à l'antibiotique une action toxique.

D'autre part, au laboratoire de l'Hôpital de l'*Institut Pasteur*, on a comparé chez la souris la toxicité par voie intraveineuse de la Colimycine, sous forme de Méthane Sulfonate et celle de la Polymyxine sous forme de Sulfate.

Le calcul de la dose léthale 50 par la méthode graphique de LITCHFIELD et WILCOXON a donné les résultats suivants :

- | | |
|--------------------------------------|-----------|
| — Colimycine Méthane Sulfonate | 650 mg/kg |
| — Polymyxine B Sulfate | 9,3 mg/kg |

La dose léthale per os du Méthane Sulfonate de Colimycine n'a pas été déterminée avec précision. Elle s'est montrée supérieure à 100 mg par souris de 20 g, soit plus de 5 g/kg.

Nous verrons plus loin dans notre étude clinique, la parfaite tolérance de la Colimycine chez des malades graves et tarés, traités à des doses importantes et prolongées.

CHAPITRE II

ACTIVITÉ ANTI-MICROBIENNE

A) SPECTRE D'ACTIVITÉ

La grande majorité des antibiotiques découverts et commercialisés ces dernières années, tels que : Érythromycine, Spiramycine, Carbomycine, Oléandomycine, Novobiocine, Ristocétine, ont un spectre centré sur les Cocci Gram-positif se rapprochant plus ou moins de celui de la Pénicilline.

La Colimycine et la Polymyxine B ont au contraire, une position tout à fait originale :

leur spectre d'activité porte principalement sur les Bacilles Gram-négatif, de la famille des Enterobacteriaceae et des pseudomonaceae.

Ces deux produits ont aussi une position complètement distincte de celle des antibiotiques à large spectre, soit de la famille Streptomycine-Néomycine, soit de celle des Tétracyclines ou du Chloramphénicol.

TABLEAU IA

	Coli- mycine	Poly- mycine	Strepto- mycine	Néo- mycine	Tétra- cycline	Chloram- phénicol
S. para B	1,5	0,7	10	> 50	9	10
Sh. sïgon	1,5	0,7	7	6	> 50	11
E. coli AD	1,5	0,3	> 50	> 50	8	9
E. coli 55/B5	3	0,3	> 50	> 50	5	> 50
Ps. aeruginosa	1,5	0,3	> 50	6	> 50	> 50
E. coli III/B4	1,5	0,3	> 50	> 50	50	> 50
Alk-Dispar	> 50	> 50	8	2,5	4	9
P. mirabilis	> 50	> 50	5	2	> 50	11
Ps. aerug. 42	> 50	> 50	> 50	12	> 50	15
E. coli Mo.	> 50	> 50	> 50	2	> 50	> 50

Concentrations Minima Inhibitrices : mcg/ml (meth. sulf).

Le tableau IA, ci-dessus, montre la sensibilité d'une sélection de 10 souches parmi une série de 51 titrées, vis-à-vis de 6 antibiotiques, par la méthode des stries en gélose.

Il y a une indépendance complète entre l'activité de la Colimycine et celle des antibiotiques à large spectre ; des souches d'entérobactéries peuvent être résistantes à un ou plusieurs antibiotiques, tout en restant sensibles à la Colimycine. Inversement, les souches naturellement résistantes à la Colimycine, appartenant soit au *Proteus*, soit à d'autres espèces, peuvent rester sensibles à l'un quelconque de ces antibiotiques.

Par contre, sur 200 souches titrées par des méthodes diverses, nous n'en avons pas observé qui soient résistantes à la Polymyxine et sensibles à la Colimycine et inversement. Ces deux antibiotiques ont toujours montré le même spectre d'activité.

B) RÉSISTANCE CROISÉE

Pour préciser cette notion, nous avons cherché à obtenir des souches résistantes à la Colimycine à partir d'une souche sensible. Nous avons utilisé principalement la technique de DEMEREC, tendant à isoler directement, sur gélose ensemencée avec un très grand nombre de germes, des mutants résistants. Ces essais ont été faits avec les souches suivantes :

- *Escherichia coli* III B/4,
- *Shigella sonnei*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Serratia marcescens*.

Nous avons eu les plus grandes difficultés pour obtenir une résistance importante à la Colimycine. De plus, la plupart des mutants isolés ne se montrèrent pas stables et il s'est produit rapidement des mutations réverses en l'absence de Colimycine. Nous avons cependant pu sélectionner un mutant à résistance élevée à partir d'une souche de *Pseudomonas aeruginosa* : le tableau suivant montre les taux obtenus avec cette souche, vis-à-vis des différents antibiotiques.

Il y a résistance croisée complète avec la Polymyxine et la Colimycine. Il n'y a pas de résistance croisée avec les antibiotiques à large spectre et il existerait même une sensibilité collatérale avec la Streptomycine et la Néomycine, c'est-à-dire, que la souche résistante à la Colimycine est légèrement plus sensible à ces deux antibiotiques que la souche originelle.

Avec une souche de *Serratia marcescens*, nous avons pu observer un taux très élevé de mutants atteignant une résistance importante en un seul échelon, mais cette résistance n'était pas stable. Pour les *Pseudomonas* ou les *Serratia*, la résistance à la Colimycine s'accompagne d'une diminution du taux de croissance et d'une modification de l'aspect des colonies.

TABLEAU IIA

PS. AERUGINOSA A 22	SOUCHE ORIGINALE	MUTANT ISOLÉ EN PRÉSENCE DE COLIMYCINE
Colimycine	1,5	plus de 200
Polymyxine	0,3	plus de 100
Streptomycine	200	100
Néomycine	12	6
Tétracycline	6	6
Chloramphénicol	12	12
Concentrations Minima Inhibitrices en mcg/ml		

C) ACTION BACTÉRIOSTATIQUE

La Colimycine sous forme de Méthane Sulfonate a été comparée à la Polymyxine sous forme de Sulfate par une technique des stries en gélose dans des conditions strictement identiques en utilisant un procédé d'inoculum décrit par HEATLEY.

Sur 43 souches d'entérobactéries diverses, sensibles à ces deux antibiotiques :

— Escherichia coli	3
— Type III/B4	12
— Type 55/B5	7
— Type 26/B6	4
— Salmonella	4
— Shigella	5
— Fæcalis alc	3
— Alkalescens - dispar	1
— Pseudomonas aeruginosa	4

Nous avons obtenu la répartition suivante :

	NOMBRE DE SOUCHES INHIBÉES PAR					MOYENNE mcg/ml
	0,15	0,3	0,7	1,5	3 mcg/ml	
Polymyxine	1	37	4	1	—	0,36
Colimycine	—	—	1	32	10	1,83

Avec cette technique, la dispersion des concentrations minima inhibitrices est très faible, quelle que soit l'espèce étudiée.

Nous obtenons une moyenne de 0,36 mcg/ml pour la Polymyxine et de 1,83 pour la Colimycine.

Ces chiffres sont en accord pour la Polymyxine B avec ceux publiés par KAGAN et coll. et par PULASKI et coll.

Pour la Colimycine, le taux moyen est en accord avec celui observé par les auteurs japonais pour les *Escherichia coli* pathogènes.

Les concentrations minima inhibitrices de Colimycine sont donc en moyenne 5 fois supérieures à celles de la Polymyxine B. On doit souligner que ces concentrations inhibitrices sont très inférieures à celles observées pour les antibiotiques à large spectre.

Pour la même série de souches, nous avons obtenu :

- 6,9 mcg/ml pour le Chloramphénicol,
- 5,8 mcg/ml pour la Tétracycline,
- 4,8 mcg/ml pour la Néomycine.

Facteurs influant sur l'inhibition :

Les concentrations inhibitrices de Colimycine sont très variables suivant les conditions dans lesquelles on se place.

Le Méthane Sulfonate de Colimycine est plus actif en milieu acide qu'en milieu alcalin et son activité n'est que faiblement modifiée par le sérum.

L'augmentation du nombre de germes diminue l'activité.

D) ACTION BACTÉRICIDE

Les antibiotiques à large spectre stérilisent les suspensions de Bacilles Gram-négatif, en des temps qui se mesurent en heures ou même en jours.

La Polymyxine B constitue une exception, car elle se comporte comme un véritable antiseptique par sa vitesse de destruction des germes qui est de l'ordre de quelques minutes. Nous avons cherché à comparer étroitement les propriétés bactéricides de la Colimycine et de la Polymyxine.

A concentrations faibles, de l'ordre de celles qui peuvent être obtenues dans les humeurs avec les deux produits, nous avons étudié sur 7 souches l'effet d'une concentration de 10 mcg/ml, aux temps suivants :

2 ; 5 ; 10 ; 20 ; 40 ; et 80 minutes,
sur un inoculum de 10^6 germes/ml.

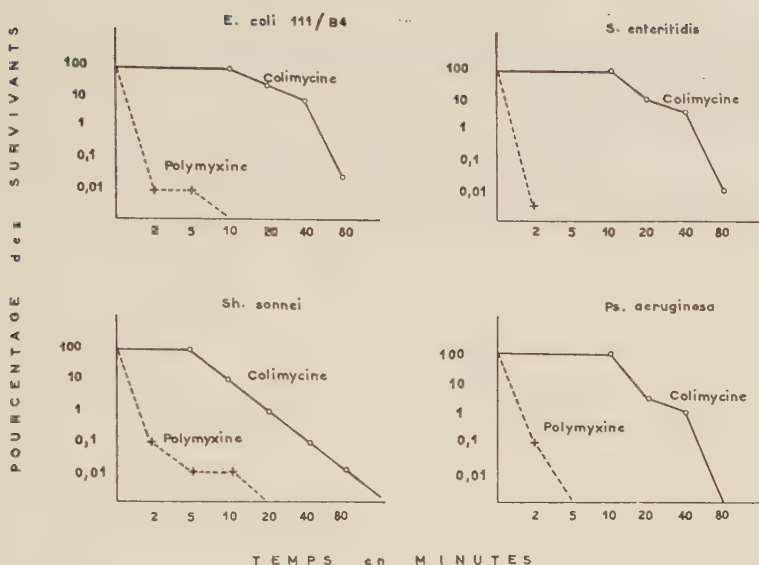
La figure, ci-contre, reproduit les résultats pour 4 de ces souches :

- *Escherichia coli*, type III/B₄,
- *S. enteritidis*,
- *Sh. sonnei*,
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Exprimées en minutes, les vitesses d'action bactéricide de la Colimycine et de la Polymyxine sont assez différentes.

La Polymyxine commence à agir très rapidement, dans un temps de l'ordre d'une minute, tandis que 10 minutes sont nécessaires à la Colimycine pour avoir un effet observable.

Un effet bactéricide fort ne laissant que 0,01 % de survivants est obtenu en 5 à 10 minutes avec la Polymyxine et en 80 minutes avec la Colimycine.



Les courbes montrent de plus, qu'à concentration égale, l'action bactéricide de la Colimycine se produit avec un certain retard sur la Polymyxine. Mais il faut souligner que leurs temps de stérilisation sont cependant du même ordre de grandeur et sont nettement plus courts que ceux des antibiotiques à large spectre. La Colimycine est donc un antibiotique bactéricide se rapprochant des antiseptiques.

E) ASSOCIATION DE LA COLIMYCINE AVEC D'AUTRES ANTIBIOTIQUES

Les associations de Colimycine avec d'autres antibiotiques ont été étudiées par divers auteurs, notamment par FORNI et MOIRAGHI-RUGGENINI, aussi bien *in vitro* qu'expérimentalement chez l'animal.

Mais comme le font remarquer ces auteurs eux-mêmes, les phénomènes produits par une association sont extrêmement complexes, sont essentiellement fonction du temps et de la concentration choisis, et une recherche *in vitro* de la bactériostase et de l'action bactéricide peut difficilement étudier en pratique les effets pour tous les temps et toutes les concentrations. D'autre part, l'effet d'une association varie considérablement d'une souche à l'autre et il est bien difficile de fixer des règles générales.

La Colimycine ayant un spectre limité aux bacilles Gram-négatif, il est de toute évidence nécessaire de l'associer avec un antibiotique actif sur les germes Gram-positif, tel que la Pénicilline ou un antibiotique du groupe de l'Erythromycine, si l'on veut agir sur une flore complexe.

Indépendamment de ce point de vue, nous avons recherché s'il existe des possibilités d'augmenter l'activité de la Colimycine sur des souches sensibles au point de vue bactériostase et bactéricidie par une association avec d'autres antibiotiques.

Nous voulons donc rapporter seulement quelques faits que nous avons observés en utilisant les techniques employées dans le laboratoire de l'Hôpital Pasteur, dont la justification avait été présentée lors d'un rapport au III^e Congrès de Biologie clinique (Bruxelles 1957) sur la valeur des techniques d'étude des associations d'antibiotiques.

1^o *Etude des courbes d'action bactériostatique des associations :*

L'étude complète de l'effet d'une association des deux antibiotiques sur la bactériostase devrait combiner des gammes aussi serrées que possible des deux produits de façon que chaque concentration de l'un se trouve en présence de la totalité des concentrations de l'autre et inversement. On s'aperçoit alors qu'à chaque pourcentage de la concentration inhibitrice d'un antibiotique, on peut obtenir une inhibition en ajoutant un certain pourcentage de la concentration inhibitrice de l'autre antibiotique. En portant sur des coordonnées les pourcentages des concentrations inhibitrices de chaque produit, on peut tracer une courbe qui représente la valeur de cette association. Suivant la forme de cette courbe, il sera possible de définir certains phénomènes comme l'antagonisme, l'addition, la potentialisation et la synergie.

De telles études sont difficiles à mettre en œuvre en milieu liquide, mais sont faciles à réaliser par diffusion en gélose. Une bande de papier imprégnée d'antibiotique fait diffuser dans la gélose un gradient logarithmique continu de concentrations. En disposant deux bandes suivant un angle droit, il est possible d'associer complètement deux gradients.

En opérant dans des conditions particulières de diffusion, il est possible de montrer que les courbes obtenues en gélose ont la même allure que celles observées en milieu liquide (PATTE et coll.).

Nous avons utilisé cette technique pour les associations de *Colimycine* avec la :

- Polymyxine,
- Streptomycine,
- Néomycine,
- Pénicilline,
- Tétracycline,
- Chloramphénicol,
- Erythromycine,
- Novobiocine,

en utilisant des souches sensibles à la Colimycine :

- *Escherichia coli*
- *Sh. sonnei*
- *Pseudomonas aeruginosa*.

2° Association avec la Polymyxine :

Sur des coordonnées portant en logarithme le pourcentage des concentrations inhibitrices des deux antibiotiques la courbe de cette association est une hyperbole équilatère très voisine de celle décrite théoriquement par un effet additif. Ceci est un argument de plus pour penser que ces deux produits ont un mode d'action très voisin. (Figure I a)

3° Association avec la Streptomycine-Néomycine :

Les faits observés avec ces deux produits sont identiques et l'association est du type de celle que nous avons déjà observée avec Polymyxine-Néomycine. On obtient quantitativement une courbe de type hyperbolique nettement plus éloignée des axes que l'hyperbole d'addition.

Cet effet supérieur à l'addition est habituellement appelé : Synergie, mais PATTE et coll. arguant du fait que la courbe est du même type que la courbe d'addition ont proposé d'appeler cet effet « potentialisation » réservant le terme de synergie pour des courbes du type de celle de la figure précédente.

4° Association avec les antibiotiques à large spectre :

Deux cas sont à considérer :

a) Lorsque la souche est uniformément sensible à la Tétracycline et au Chloramphénicol, la courbe d'association décrit une hyperbole légèrement plus éloignée des axes de coordonnées que la courbe d'addition et l'on peut dire qu'il y a « Potentialisation ».

b) Lorsque la souche n'est pas homogène dans sa sensibilité vis-à-vis de la Tétracycline ou du Chloramphénicol et qu'il y a inhibition partielle, on obtient une courbe en « S » ; c'est à cette courbe décrite par DYE et coll. et KNAPP et coll., que PATTE et coll. réservent le terme de Synergie.

La figure I b montre que des valeurs comprises entre 0,1 et 1 % de la concentration inhibitrice de Colimycine associée à 10 % de la concentration inhibitrice de Tétracycline est capable de produire une inhibition sur certains éléments microbiens de la population.

5° Associations avec l'Erythromycine et la Novobiocine :

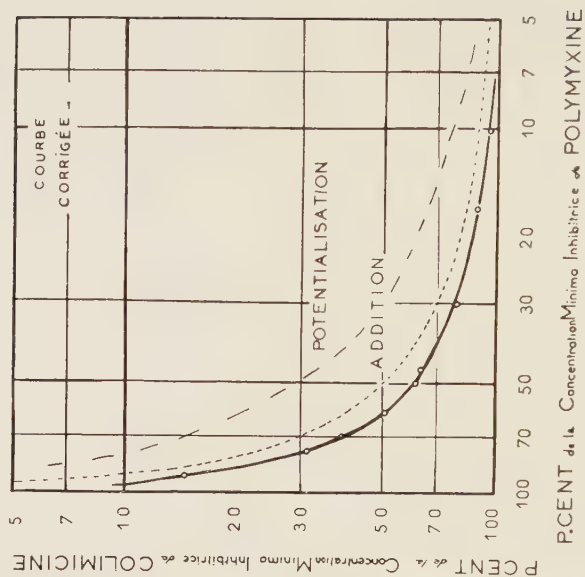
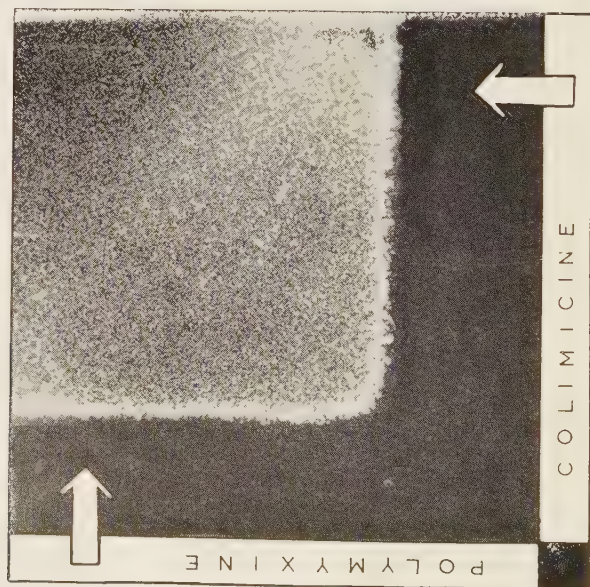
Ces deux antibiotiques ont un spectre complètement opposé à celui de la Polymyxine et de la Colimycine. A certaines concentrations, ils sont cependant capables d'exercer une inhibition partielle sur des souches d'entérobactéries et de Pseudomonas (Figure I c).

Dans ces cas, leur association avec la Colimycine produit les mêmes effets qu'avec les antibiotiques à large spectre et l'on observe une courbe de synergie.

6° Action de doses fixes d'antibiotiques sur la vitesse d'action bactéricide de la Colimycine :

Nous avons vu qu'il existait un décalage important entre la vitesse de stérilisation de la Colimycine et celle des autres antibiotiques actifs sur les entérobactéries. En nous plaçant, dans les conditions habituelles, nous avons cherché à voir si la présence des divers antibiotiques aux concen-

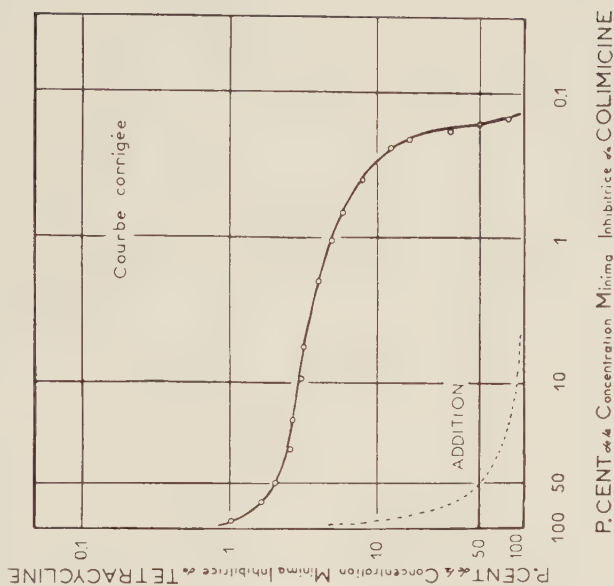
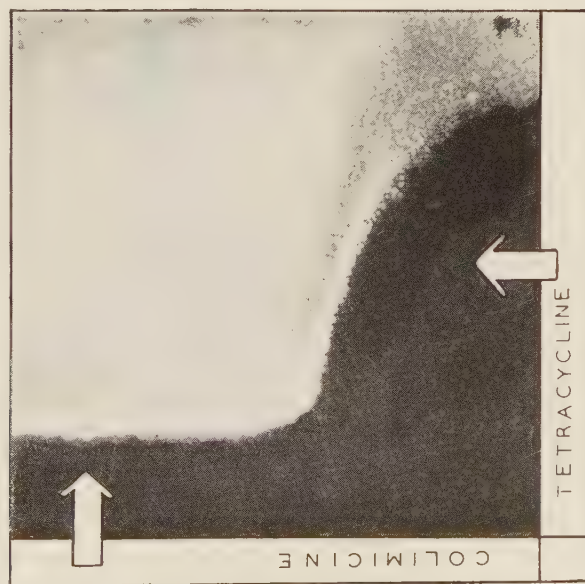
ASSOCIATION COLIMYCINE-POLYMYXINE



SH. SONNEI

Fig. 1 a

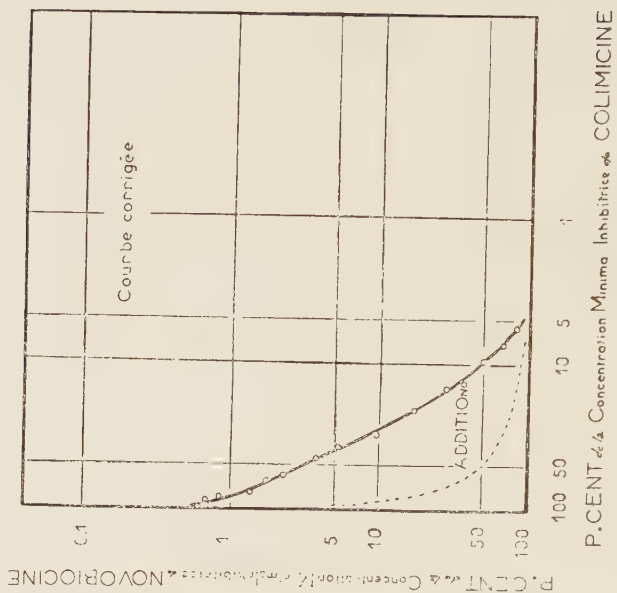
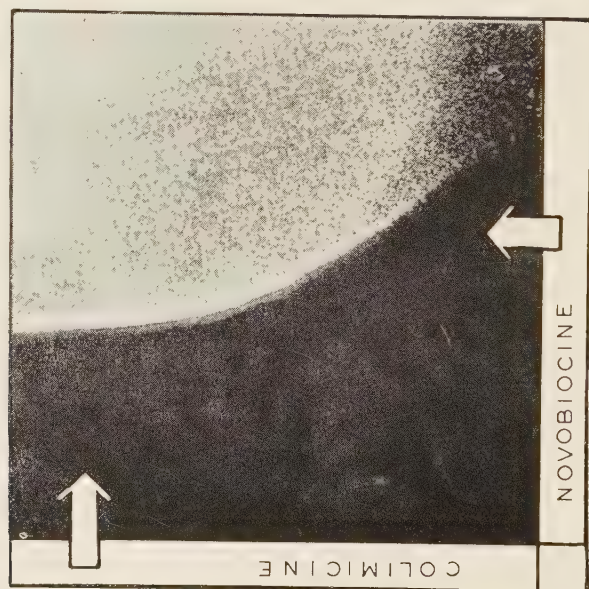
ASSOCIATION COLIMYCINE-TETRACYCLINE



E. COLI

Fig. 1 b

ASSOCIATION COLIMYCINE-NOVOBIOCINE



E. COLI

Fig. 1 c

trations humorales courantes était susceptible de ralentir la vitesse d'action de la Colimycine.

Sur les 5 souches de bacilles Gram-négatif utilisées dans cette étude, nous n'avons observé aucune modification.

CONCLUSION

En conclusion, la Colimycine quoique moins active in vitro que la Polymyxine, forme avec elle une famille d'antibiotiques originale caractérisée par un haut pouvoir bactériostatique et surtout bactéricide sur les bacilles Gram-négatif. Elle est capable de donner des associations très synergiques avec d'autres antibiotiques surtout dans les cas où ceux-ci n'ont eu qu'une activité partielle.

F. ACTION ANTI-FONGIQUE

En raison de l'action favorisante exercée par certains antibiotiques sur le développement de certains champignons, il est apparu nécessaire d'étudier le comportement de la Colimycine à ce point de vue.

FORNI en Italie, a particulièrement étudié ce problème.

1° *L'activité mycostatique* de la Colimycine a été étudiée sur certains champignons pathogènes du type *Candida* comparativement à celles de la Streptomycine, du Chloramphénicol, et de la Chlortétracycline.

Les résultats montrent de façon particulièrement nette que la Colimycine manifeste, vis-à-vis du *Candida Albicans*, une activité mycostatique nettement plus élevée que celle des autres antibiotiques étudiés.

2° *L'activité fongicide :*

Les expériences ont montré que cette action fongicide se manifeste dès les premières heures de contact, à des concentrations à peine supérieures aux concentrations mycostatiques. A la dose de 50 γ /ml, la Colimycine possède une activité fongicide très nette vis à vis du *Candida Albicans*, alors que les autres antibiotiques essayés sont dépourvus d'action à cette dose.

D'autres essais ont montré que la Colimycine n'exerce aucune action sur la respiration et les autres processus enzymatiques du *Candida Albicans*.

De plus, sur un mélange d'*Escherichia coli* et de *Candida Albicans*, la Colimycine exerce vis-à-vis du champignon, une activité inhibitrice ; la présence de Colimycine à une dose inhibitrice pour *Escherichia coli*, soit 4 γ /ml, mais non inhibitrice pour *Candida Albicans*, ne provoque qu'un faible développement de la croissance de ce champignon.

Ces expériences permettent donc de penser qu'en clinique, les risques de surinfection fongique à l'issue d'un traitement par la Colimycine sont réduits.

G) CONCENTRATIONS HUMORALES ET ELIMINATION

1^o VOÏE ORALE :

La Colimycine administrée par voie orale sous forme de sulfate est très faiblement absorbée.

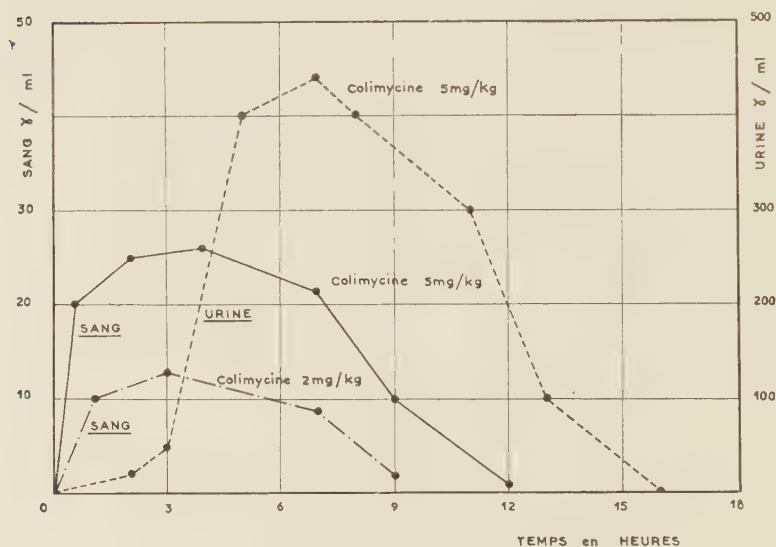
Il semble qu'elle soit proportionnellement mieux absorbée chez le nourrisson que chez l'adulte.

L'emploi de la Colimycine per os est donc réservée aux affections du tube digestif, la majeure partie de l'antibiotique étant rejetée par les selles.

2^o VOIE PARENTÉRALE :

L'élimination de la Colimycine injectée par voie intra-musculaire est lente ; elle se fait par les urines ; le maximum de la concentration urinaire est atteint 3 heures après l'injection et le taux se maintient constant pendant 14 heures et plus.

FORNI et GUIDETTI de Turin ont étudié les concentrations sanguines après injection de Colimycine (Figure 2).



D'après P.V. FORNI et E. GUIDETTI

Chez l'adulte, l'injection sous cutanée ou intramusculaire de Colimycine aux doses de 2 et 5 mg par kg provoque après 30 à 60 minutes des concentrations sanguines respectivement égales à 10 et 20 γ par ml de sang. Ce taux se maintient pendant 5 à 6 heures, puis s'abaisse progressivement jusqu'à la 12^e heure après l'injection.

Avec le méthane sulfonate, 10 dosages faits par la méthode Glucose P. S. P. en milieu liquide chez 3 malades recevant 1 million d'Unités de Colimycine depuis au moins 48 heures, nous ont donné des taux légèrement plus élevés entre 19 et 76 mcg /ml.

Il semble donc qu'un rythme d'injection toutes les 8 heures est nettement suffisant pour maintenir constant un taux humoral capable d'inhiber la croissance des souches sensibles.

Colimycinorachie.

D'après GOMIRATO-SANDRUCCI, la Colimycine administrée par voie intra-musculaire franchit assez bien la barrière méningée ; chez le sujet sain, cet auteur retrouve, 2 à 4 heures après l'injection, *un taux rachidien* qui se maintient entre le tiers et la moitié du taux sanguin ; lorsque les méninges sont irritées, la colimycinorachie peut égaler la colimycinémie.

3° AÉROSOLS :

MENSI montre que la Colimycine administrée par *aérosols* est très bien tolérée et franchit aisément la barrière pulmonaire ; elle diffuse rapidement dans le sang ; une dose de 30 000 unités par kg en aérosols maintient le même taux sanguin que 15 000 unités par kg par voie intra-musculaire.

CHAPITRE III

BIBLIOGRAPHIE CLINIQUE

VOIE D'ADMINISTRATION :

En raison de la faible absorption intestinale de la Colimycine, la voie orale est utilisée pour le traitement des affections au niveau du tube digestif.

Par contre, l'administration intra-musculaire constitue la voie de choix pour toutes les autres affections.

TOLÉRANCE ET EFFETS SECONDAIRES :

Tant par voie orale que par voie parentérale, la Colimycine est parfaitement supportée et ne donne lieu à aucun phénomène d'intolérance précoce ou tardive.

Même au cours des traitements prolongés, aucun effet secondaire nuisible n'a été signalé ; notamment, on n'a constaté ni retentissement hémalogique, rénal ou hépatique, ni manifestation allergique importante.

De plus, on n'a jamais observé, au cours ou après un traitement par la Colimycine, l'apparition d'infections à *Candida*, ce qui est important à signaler, vu la fréquence croissante au cours des traitements avec les autres antibiotiques ; ceci serait dû à l'action fungicide observée « in vitro » pour la Colimycine.

Autre avantage, la Colimycine ne provoque pas l'apparition de souches résistantes chez les sujets traités, semble-t-il.

POSOLOGIE :

Les doses de Colimycine se définissent en unités. L'unité est la concentration minima qui inhibe la croissance d'*Escherichia coli* (souche N I H J) dans 1 ml de bouillon à $\text{pH} = 7,2$. Un milligramme de Colimycine base équivaut à 30 000 unités,

un milligramme de chlorhydrate de Colimycine à environ 20 000 unités.

En raison de l'absence de toxicité, la posologie de la Colimycine est extrêmement souple.

1° *Par voie orale :*

La dose quotidienne moyenne est de 50 000 à 150 000 U. par kg de poids, soit :

— chez le bébé et chez l'enfant, de 750 000 à 1 500 000 Unités en trois ou quatre prises espacées de six à huit heures.

— chez l'adulte, 4 à 6 millions d'unités, également répartis en trois à quatre prises.

2° *Par voie intra-musculaire :*

La dose quotidienne moyenne est de 50 000 Unités par jour et par kg de poids en moyenne, ce qui représente, chez l'adulte, une dose quotidienne d'environ trois millions, qu'il est préférable d'administrer en trois ou quatre injections. Il ne faut en aucun cas, dépasser le taux limite de 100 000 Unités par kg et par jour.

On peut recourir, dans certains cas, à l'administration *intra-pleurale* ou *intra-péritonéale* de Colimycine. L'introduction, une fois par jour, de 500 000 à 1 000 000 d'unités, diluées dans 20 à 50 cm³ de sérum salé isotonique semble être la posologie de choix.

Nous verrons plus loin dans nos observations que nous avons aussi essayé d'utiliser la voie intra-veineuse et la voie intra-rachidienne.

BIBLIOGRAPHIE CLINIQUE

La Colimycine a fait l'objet d'une importante expérimentation clinique, particulièrement, en Italie. Ces résultats ont été consignés, en septembre 1956, dans un numéro spécial de « Minerva Medica » (1956, suppl. n° 77), puis complétés et confrontés à l'occasion d'un congrès à Rome, en avril 1958.

Nous envisagerons d'abord, les résultats obtenus sur les entérites et gastro-entérites, toutes traitées par voie orale, puis ceux des autres affections :

- affections urinaires,
génitales,
chirurgicales,
- maladies infectieuses,...

qui ont bénéficié d'un traitement parentéral.

I) COLIMYCINE ORALE

Nous avons vu au début de notre étude que la première utilisation de la Colimycine a été la voie orale, sous forme de sulfate de Colimycine.

La Colimycine, nous le savons, par voie orale, est très faiblement absorbée. Elle n'a donc sa place que dans les affections du tractus digestif.

Les différentes publications que nous avons pu consulter sur le traitement des gastro-entérites du nourrisson, font état de plus de 1 500 cas ; les petits patients ont reçu, per os, des doses quotidiennes, fractionnées, de 100 000 à 180 000 U. par kg de poids et par jour, la dose moyenne s'équilibrant aux environs de 150 000 Unités. A part quelques cas, pour lesquels le traitement a été prolongé pendant une quinzaine de jours (Dolcetta), ces traitements s'échelonnent entre 3 et 8 jours, les malades ayant absorbé des doses totales de Colimycine de 1,5 à 6 millions d'Unités. Tous les auteurs s'accordent à

louer l'efficacité du nouvel antibiotique de parfaite tolérance pour l'organisme.

En Italie, Gomirato SANDRUCCI, de Turin, a étudié l'action de la Colimycine sur 83 nourrissons atteints d'entérites, de dyspepsies graves et de gastro-entérites.

Des doses journalières moyennes de 150 000 Unités par kg de poids, avec des traitements de trois à six jours, ont été utilisées. La tolérance médicamenteuse a toujours été parfaite, et les doses pouvaient même être augmentées, sans aucune complication. D'après SANDRUCCI, la voie orale donne une absorption, quoique faible, plus élevée proportionnellement, chez le nourrisson que chez l'adulte, mais ne peut en aucun cas se substituer à la voie intra-musculaire pour le traitement des autres affections.

SANDRUCCI a comparé les résultats obtenus dans le traitement de ces affections gastro-intestinales, d'une part, par la Colimycine, d'autre part, par les associations d'antibiotiques dans les cas précédents. Pour cette comparaison, SANDRUCCI souligne que la thérapeutique diététique et symptomatologique restait la même dans les deux séries de traitement ; seule variait la thérapeutique antibiotique.

Avec l'appui des résultats obtenus par MALASPINA qui traitait des cas analogues avec d'autres antibiotiques, il en a tiré les conclusions suivantes.

1° L'action favorable de la Colimycine sur l'état toxique, l'altération de l'état général, du poulx, de la respiration, de la température a été aussi précoce et probante que les associations d'autres antibiotiques. L'état général redevenait normal entre 12 et 24 heures, la température, le poulx, la respiration au bout de 48 heures.

2° Les effets de la Colimycine sur les vomissements et les douleurs abdominales semblent avoir été plus rapides que dans les cas traités par les autres antibiotiques.

Les vomissements disparaissaient au bout de 24 heures, les selles redevenaient normales en 2 ou 3 jours, en avance de 24 heures sur les autres thérapeutiques.

3° Les altérations de l'équilibre hydrosalin et la déshydratation sont améliorées plus ou moins rapidement en fonction de la gravité de la maladie et des affections intercurrentes.

4° Dans le groupe des gastro-entérites, le nombre des rechutes a été de 1 sur 21 dans les traitements par la Colimycine, comparés aux 8 % des rechutes signalées par MALASPINA.

En conclusion, il semble donc que la Colimycine peut avoir une action plus rapide sur les vomissements, l'état abdominal et permettre ainsi une réalimentation plus précoce.

D'autres auteurs italiens, MUSSA et GUASSARDO (de Turin), PANDOLFI (de Naples), LIPPI (de Rome), DOLCETTA (de Gênes), RONDANINI et coll. (de Legnano) ont aussi observé des résultats cliniques et bactériologiques favorables dans la majorité des cas de traitement de gastro-entérites.

En France, SACREZ et coll. de Strasbourg, ont traité 167 nouveau-nés

et nourrissons atteints d'affections entérales à *Escherichia coli* pathogènes ($O_{111} B_4$ dans 122 cas, $O_{55} B_5$ dans 29 cas, $O_{119} B_{14}$ dans 16 cas).

Les différentes souches ont été étudiées *in vitro*. Dans la majorité des cas, les résultats furent favorables.

BRETON et coll. de Lille, en étudiant le rôle dominant des *Escherichia coli* dans le déterminisme des gastro-entérites infectieuses des nourrissons, ont constaté une résistance progressivement croissante des germes, en particulier, des *Escherichia coli* $O_{111} B_4$.

A l'inverse, les *Escherichia coli* G. E. I. testés depuis 8 mois apparaissent particulièrement sensibles à la Colimycine.

Des essais de traitement ont eu lieu sur des enfants non encore traités et sur des sujets non guéris, par une première cure d'un ou deux antibiotiques et les résultats portant sur 50 cas ont été favorables dans l'ensemble.

Chez l'adulte, DI NOIA et SALASSA, font état de 14 cas d'entérocrites, aiguës ou chroniques, traitées par l'administration de 3 à 6 millions d'unités de Colimycine par jour et per os : ils obtiennent en 24 à 48 heures, une rémission spectaculaire de la symptomatologie, avec régularisation des selles, disparition des douleurs abdominales, chute de la fièvre.

Tous ces résultats semblent confirmer les succès obtenus par les japonais :

- TAKAHASCHI dans les diarrhées infantiles,
- TSUCHIYA dans les dysenteries,
- SUGIYAMA dans les entérites.

CONCLUSION.

Nous pouvons donc dire que l'emploi de la Colimycine, par voie orale, dans le traitement des entérites et gastro-entérites a eu d'excellents résultats, se montrant parfois supérieurs aux associations d'autres antibiotiques. Elle semble avoir sa place de choix dans les affections à *coli* pathogènes.

Dans tous les cas, sa tolérance par voie buccale a toujours été parfaite.

II) COLIMYCINE PAR VOIE PARENTÉRALE

Nous avons vu précédemment que la Colimycine par voie buccale était très faiblement absorbée.

La Colimycine, par voie intra-musculaire, donne, au contraire, de bons taux sanguins.

Pour que le taux de Colimycine dans le sang reste satisfaisant, il faut renouveler ce médicament environ toutes les 8 heures.

Par voie générale, on utilise le *méthane sulfonate de Colimycine*.

Dans les différentes affections que nous allons étudier, la Colimycine a été injectée à raison de *un million d'unités, toutes les 8 heures*, qui reste le schéma thérapeutique classique.

La Colimycine a été employée et essayée en Italie, dans le traitement de diverses affections.

1^o LES AFFECTIONS CHIRURGICALES.

MARCONI a traité 53 cas, comprenant :

— des complications post-opératoires, après interventions sur appendicites aiguës, cholécystites, occlusions, péritonites, ulcères gastro-duodénaux,...

— des foyers d'ostéite, après fracture ouverte. Des plaies suppurées.

Le traitement classique, comprenant 3 millions de Colimycine par 24 heures, a été plusieurs fois associé à 4 à 6 millions d'unités per os. La Colimycine a toujours été poursuivie 48 heures, après la régression des symptômes.

MARCONI signale 75 % de réponses favorables dans ses observations.

13 cas, où la Colimycine a amené une guérison, alors que les autres antibiotiques :

- Pénicilline,
- Streptomycine,
- Tétracycline,

n'avaient amené aucune amélioration. Il s'agit principalement d'affections hépato-biliaires et appendiculaires.

27 cas, où la Colimycine, employée d'emblée, a amené la guérison.

5 cas, incertains, où elle était associée à d'autres antibiotiques.

8 cas, enfin, qui se sont traduits par un échec, après 5 jours de traitement, ces observations comprennent surtout des foyers suppurés d'ostéite et plaies infectées.

MARCONI souligne d'autre part, l'absence totale de toxicité. Aucune réaction allergique n'a été constatée, et, employée par voie buccale, la Colimycine n'a entraîné aucune dégradation des muqueuses.

BIANCALANA et coll. de Turin, a employé la Colimycine dans une centaine d'interventions d'appendicite aiguë. Il signale de bons résultats, constatant l'absence de surinfections et la tolérance parfaite de l'antibiotique.

SOSTEGNI de Milan, a utilisé avec succès la Colimycine par voie buccale et générale dans le traitement pré et post opératoire d'interventions portant sur le côlon, rectosigmoïde et affections hépato-biliaires.

OTANI, TAKAKO, MASANAO confirment l'utilisation avec succès au Japon de la Colimycine dans les affections gastro-intestinales.

2^o LES AFFECTIONS GÉNITO-URINAIRES.

La Colimycine, comme le signale DELLEPIANE, de Turin, est intéressante non seulement du point de vue anti-microbien, mais aussi par ses différents modes d'administration.

La voie générale :

Dans les fièvres puerpérales et les altérations post-partum de l'appareil urinaire,

La voie intra-péritonéale :

Instillations intra-péritonéales, applications locales de poudre de Colimycine, durant une laparotomie ou sous contrôle du cœlioscope.

La voie vaginale :

Des instillations utéro-tubaires, endo-utérines, des infiltrations du Paramètre et du Douglas,...

DE GIORGI, REVELLI insistent sur l'intérêt de la Colimycine locale au cours des annexites tuberculeuses, pour éliminer les surinfections.

ANDREOLI et ses collaborateurs traitent avec succès les affections colibacillaires qui souvent compliquent les fins de grossesse.

ZOCCHI, de Turin, a traité avec succès 50 cas de processus inflammatoire de l'appareil uro-génital par la Colimycine seule ou associée à la Pénicilline.

NOBILI, de Bologne, souligne l'absence de toxicité de ce médicament et les bons résultats qu'il a eu sur les diarrhées toxi-infectieuses secondaires à une intervention gynécologique.

3^o AFFECTIONS URINAIRES.

Les infections du tractus urinaire représentent une des indications majeures de la Colimycine.

Dans les statistiques, proposées par GARROD et ses collaborateurs, en 1954, portant sur 1 022 cas, on retrouve : *Escherichia coli* 415 fois (40,6 % des cas) soit seul (368 cas) soit associé, tandis que le *Streptococcus faecalis* ne se rencontre que 168 fois (16,4 % des cas) soit seul (105 cas) soit associé.

La majeure partie des autres germes en cause sont des bacilles coliformes :

- Paracôlon,
 - Proteus,
 - Pseudomonas pyocyanea,
 - Klebsiella aerogenes,
- pour la plupart,
- Colimycino-sensibles.

L'ensemble des publications de ROBECCHI et coll., OKA et GOTO, CHIAUDANO et coll., représente 95 patients, qui ont reçu pour la plupart, 1 million d'unités de Colimycine par jour, par voie intra-musculaire répété en trois injections pendant 3 à 5 jours. Sur indication du laboratoire, 22 d'entre eux ont reçu en même temps de la Pénicilline, 2 de la Streptomycine et de la Pénicilline.

- 62, soit 65,2 %, ont eu de très bons résultats ;
- 20, soit 21,2 %, ont été améliorés ;
- 13, soit 13,6 %, n'ont ressenti aucun bienfait.

En analysant ces résultats, on peut se rendre compte que les cystites aiguës ou subaiguës sont guéries dans 88,8 % des cas (16 cas sur 18), 17 traités par la seule Colimycine. Par contre, les infections consécutives à une

lithiasse rénale sont peu sensibles à la Colimycine, comme aux autres antibiotiques, d'ailleurs, et le traitement se solde par 33 % d'améliorations, en général passagères.

Lorsqu'il y a une lésion anatomique, d'ailleurs, les résultats sont beaucoup moins satisfaisants (56 % de succès chez les malades de ROBECCHI et coll.) que lorsque le tractus urinaire est intact (89,5 % de succès).

MIDANA, de Turin, a obtenu 18 guérisons sur 25 cas traités d'urétrites non gonococciques, si difficiles à stériliser. 10 de ces guérisons ont été obtenues, alors que les malades avaient été traités sans succès par la Pénicilline.

4° LES AFFECTIONS HÉPATO-BILIAIRES.

22 cas de cholécystite et d'angiocholécystite traités par la Colimycine, ont guéri rapidement, dans le Service de ZANCAN, de VERCELLI.

5° EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE.

BRUNETTI, de Turin, a essayé l'association Colimycine-Pénicilline dans les otites et sinusites, par voie générale ou en applications endo-cavitaires ou aérosols. Les résultats ont semblé supérieurs à ceux observés avec d'autres antibiotiques. Au Japon, KENSUKE et HIROHUMI ont traité avec succès des otites chroniques.

En stomatologie, BENAGIANO et CAPAZZI, de Rome, ont essayé l'association Pénicilline-Colimycine dans le traitement des canaux radiculaires des dents infectées, où la flore microbienne est particulièrement variée.

Il est encore un peu tôt pour apprécier ces résultats.

6° LES MALADIES INFECTIEUSES.

La coqueluche :

LANZA, de Turin, PONTIERI, de Milan, ont traité chacun plus de trente coqueluches. Les doses employées variaient de 500 000 Unités intra-musculaires par jour, en-dessous de 3 ans à 1 million d'Unités, au-dessus de 3 ans.

Ils ont constaté une diminution plus précoce des quintes, des vomissements et une reprise de l'appétit.

Au Japon, RYOCHI, KAZUO et NAKAMURA ont traité aussi avec succès, de nombreuses coqueluches, par voie générale ou inhalation.

La brucellose :

Un cas de brucellose, chez une femme de 60 ans, après échec de la Tifomycine et de l'Auréomycine, a été guéri par la Colimycine. En 48 heures, la température est tombée de 40° à 37,3°. Le traitement comprenait chaque jour, 4,5 millions per os, 3 millions d'unités intra-musculaires et a été poursuivi pendant 3 jours.

48 heures après l'arrêt du traitement, la fièvre est remontée aux environs de 38°. On a été obligé de reprendre le traitement précédent pendant

3 jours ; la température est tombée en 48 heures et la malade n'a pas fait de rechute.

Il est encore trop tôt pour tirer des conclusions de ce cas unique, mais le problème mérite d'être étudié.

La fièvre typhoïde :

La Colimycine, qui semblait être active in vitro sur les *S. Typhi* s'est révélée sur le plan clinique, *un échec*. NOLA et SALASSA, de Turin, ont traité, sans succès, 3 cas de fièvre typhoïde, avec des doses de 3 millions d'unités en intra-musculaire chaque jour.

Dans deux autres cas de fièvre typhoïde avec réaction péritonéale, l'administration intra-musculaire de 2 millions d'unités de Colimycine par jour a rapidement éteint cette réaction.

Par contre, 4 porteurs de germes : *E. Typhi*, qui résistaient particulièrement à tout traitement, ont été stérilisés rapidement par la Colimycine *per os* à des doses de 3 millions d'unités par jour.

7° La littérature italienne fait état de deux endocardites subaiguës, de 3 septicémies à staphylocoques (ZANCAN), d'une septicémie à *Escherichia coli* (GASTALDI et coll.), traitées par la Colimycine, mais nous n'avons pas suffisamment de précision pour en tirer des conclusions.

Conclusion :

D'après les résultats obtenus par les cliniciens italiens et japonais, nous pouvons dire que la Colimycine, administrée par voie intra-musculaire, semble avoir trouvé de multiples indications, notamment, dans le traitement des affections urinaires, les interventions chirurgicales sur des foyers septiques et les complications infectieuses post-opératoires. Il est encore un peu tôt, pour apprécier les résultats obtenus en oto-rhino laryngologie et dans le traitement des maladies infectieuses.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous avons personnellement eu le privilège de traiter quelques malades par la Colimycine, dans le Service du Docteur R. MARTIN. Nos observations portent uniquement sur des affections justiciables de la *forme injectable* à l'exclusion des entérites et gastro-entérites du nourrisson.

Nous remercions aussi vivement les chefs de Service qui nous ont permis de suivre leurs observations, les examens bactériologiques étant pratiqués par le Docteur CHABBERT au laboratoire de l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

Nous retiendrons parmi ces observations :

- Deux endocardites :
 - 1^o l'une à Colibacille,
 - 2^o l'autre à Pyocyanique.
- Une septicémie à Colibacille.
- Une méningite à Pyocyanique.
- Neuf affections urinaires, dont :
 - 6 à Colibacille,
 - 2 à Aerobacter,
 - 1 à Pyocyanique.

● Observation n° 1 : Endocardite à Colibacille.

Madame F..., âgée de 77 ans, est entrée dans le Service du Docteur EVEN, le 29 août 1957, pour une dyspnée modérée, une température oscillant entre 37,5° et 39,5°, une tachycardie sinusale, sans souffle cardiaque.

1^o ÉCHEC DU TRAITEMENT ANTI-TUBERCULEUX :

Cette malade avait un *long passé tuberculeux*, avec plusieurs hospitalisations entre 1936 et 1952. Devant une radiographie pulmonaire montrant une image de miliaire et malgré l'absence de BK dans les crachats et les urines, un traitement anti-tuberculeux est institué associant PAS, Streptomycine et Rimifon. Après un mois de traitement, aucune amélioration ne se dessinait ; la dyspnée augmentait, la température montait à 40° ; installation d'une insuffisance ventriculaire gauche avec *apparition le 27 octobre d'un souffle très intense* Systolo diastolique, irradiant en écharpe. L'association de cette température et de ce souffle fait porter le diagnostic d'*endocardite*.

2^o ÉCHEC DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE :

En attendant le résultat des trois *hémocultures*, un traitement associant :

- Pénicilline 10 millions,
- Streptomycine 1 g,

ENDOCARDITE à E. Coli
Madame F... 77 ans

ACTH I.V.

5 mg

Pénicilline

10 MILLIONS

Terramycine

0,30 g

Auréomycine

1,5 g

Streptomycine

1 g

2 g

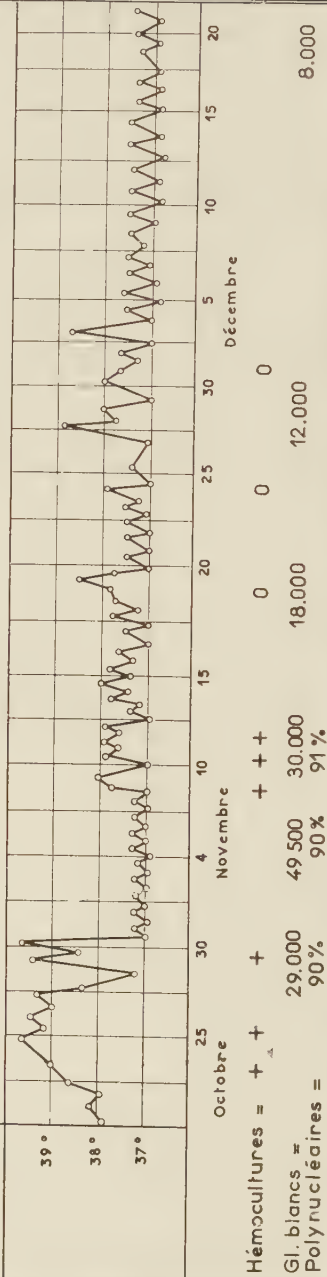
Rimifon

Colimycine

3 MILLIONS

Pénicilline

4 MILLIONS



Obs. I

— Auréomycine 1,5 g,
— A.C.T.H. 5 mg IV,
est entrepris.

Un *colibacille* retrouvé dans les trois hémocultures et le culot urinaire est envoyé au laboratoire de l'hôpital Pasteur ; on remplace seulement l'Auréomycine par la Terramycine. On porte la Streptomycine à 2 g.

Sous l'action du traitement la température tombe à 37°, l'état général semble s'améliorer mais le souffle persiste et la leucocytose grimpe à près de 50 000 globules blancs avec 90 % de polynucléaires.

L'antibiogramme montre un *E. coli* résistant à tous les antibiotiques :

- Streptomycine,
- Tétracycline,
- Chloramphénicol,

mais sensible à 1,5 U/ml de Colimycine. Dix jours après le début du traitement, qui a été compliqué par la survenue d'une embolie pulmonaire, nouvelle réascension thermique à 38°. Une fenêtre est alors pratiquée dans la thérapeutique. Des hémocultures sont de nouveau positives avec le même germe résistant aux antibiotiques courants, mais sensible à la Colimycine.

3° TRAITEMENT PAR LA COLIMYCINE :

On met la malade à un traitement de : 3 millions de Colimycine par 24 h (1 million intra-musculaire toutes les 8 heures) associés à 4 millions de Pénicilline, pour lutter contre une éventuelle infection à germe Gram-positif.

Sous l'action du traitement, l'état général s'améliore rapidement, malgré la survenue de petits accidents emboliques. La leucocytose baisse progressivement à 18 000 globules blancs, puis 12 000 et 9 000, le pouls se ralentit, le souffle diastolique disparaît progressivement, pour s'estomper le 20 décembre.

Les hémocultures, depuis le début du traitement sont restées négatives.

Le traitement Colimycine-Pénicilline est arrêté le 12 décembre, après une durée d'un mois. Le 20 février 1958, la malade présentait toujours un bon état général et était apyrétique.

Cette observation est intéressante à trois points de vue :

1° L'action bactériostatique du premier traitement antibiotique qui a fait chuter la température mais n'a pas modifié le souffle, ni négativé les hémocultures. Il semble que cette chute thermique doit être mise plutôt sur le compte de l'A.C.T.H.

2° L'action très Bactéricide de la Colimycine qui a amené rapidement une chute de la leucocytose, la disparition du souffle, la négativation des hémocultures.

3° La bonne tolérance :

Cette malade de 77 ans, au passé tuberculeux chargé et relativement récent avec un état général grave a reçu en un mois 90 000 000 U. de Colimycine ; elle n'a pas présenté à la fin du traitement d'anomalie de sa formule rouge et son urée à 0,50 g n'a pas varié.

● Observation n° 2 : Endocardite à Pyocyanique.

1° Madame L..., âgée de 27 ans, qui a toujours présenté un excellent état général, habitait le Gabon depuis un mois. Elle était enceinte de 5 mois 1/2.

Le 3 mai 1958, apparition en quelques heures d'une hyperthermie, apparemment sans signe prémonitoire, ni cause décelable. Quelques heures après, interruption spon-

tanée de grossesse, avec accouchement par les voies naturelles d'un fœtus mort. Il n'y a pas eu de révision utérine. Malgré les antibiotiques usuels, la fièvre persiste oscillante et très anarchique ; on note alors l'apparition d'un souffle systolique.

2° La malade est alors adressée dans le *Service du Professeur MOUQUIN*, le 23 mai, où l'on fait le diagnostic d'*endocardite aiguë* avec *souffle d'endocardite mitrale*.

— Localisation artérielle méningée,

— Splénomégalie importante,

— Faux panaris digitaux typiques.

Les hémocultures poussent facilement et l'identification du germe est demandée au laboratoire de l'hôpital de l'Institut Pasteur.

La malade est alors mise à un traitement de 40 millions de Pénicilline, 1,50 g de Streptomycine en perfusion continue.

En 3 jours, la température se stabilise, oscillant en-dessous de 37,5°, mais les hémocultures pratiquées restent positives.

Le laboratoire de PASTEUR répond qu'il s'agit de :

Pyocyanique

<i>Résistant à</i>	} Pénicilline, Tétracycline, Érythromycine.
<i>Limite à</i>	
<i>Sensible à</i>	} Chloramphénicol. Streptomycine, Polymyxine, Colimycine.

On essaie donc une association

Streptomycine 1,50 g,

Colimycine 3 millions d'Unités.

Mais après 4 jours de traitement, nouvelle réascension thermique à 39° et hémoculture positive. On ajoute alors au traitement (Colimycine, Streptomycine), 40 millions de Pénicilline, 50 mg de Cortancyl et 4 g de Solumédine. La fièvre persiste, à grandes oscillations, avec hémocultures toujours positives et la malade est transférée à PASTEUR, le 11 juin.

3° Devant l'échec pratique des deux antibiotiques actifs utilisés à dose normale, on essaie tout d'abord :

— Une association Colimycine avec *Erythromycine* et *Tétracycline* ; ces deux antibiotiques, quoique inactifs in vitro, employés seuls, donnent avec la Colimycine une association très favorable du point de vue bactériostase, confirmant sur cette souche des phénomènes signalés dans l'étude bactériologique générale.

Cette association a été faite d'abord à des doses normales des 3 antibiotiques :

Colimycine I. M. 3 millions d'Unités,

Tétracycline 2 g,

Érythromycine 2 g.

Mais 24 heures après, devant l'intolérance digestive de la malade, on administre de la *Terramycine* 1,5 g et de la *Colimycine* dont on augmente les doses à 4 millions par voie intra-veineuse, associés à 1 million de Colimycine intra-musculaire.

Le 13 juin, sous ce traitement :

1° Un dosage de Colimycine ne montre pas de taux décelable dans le sang.

2° Le sérum de la malade n'est pas inhibiteur au 1/2, ni sur le *Pyocyanique*, ni sur un *Escherichia coli* pathogène, type III/B₄ très sensible à la Colimycine.

3° Une hémoculture faite ce jour est rapidement positive.

4° Le souffle augmente d'intensité ; les troubles cérébraux s'accroissent.

On est donc obligé de conclure que pour une raison inconnue, aucun effet antibiotique n'est obtenu chez cette malade.

Tout en continuant l'association avec l'Érythromycine et la Terramycine, on

augmente les doses de Colimycine jusqu'à 10 millions d'Unités en perfusion intra-veineuse continue.

On observe alors des effets bactériologiques favorables (qui ne seront connus que 48 h plus tard).

Une hémoculture est négative.

Activité inhibitrice du sérum sur le germe au 1/50 environ.

Mais d'autres éléments sont alarmants :

- Température en plateau continue à 39°,
- Leucocytose croissante,
- Urée : 1,80 g,
- Troubles cérébraux.

Tous ces éléments s'expliquaient par la suite par les foyers d'infarctus rénaux et cérébraux, mais ils furent imputés à ce moment au traitement ; devant donc son échec apparent, on supprime l'association et l'on tente un traitement de désespoir avec la *Polymyxine*.

Ce traitement n'apporte aucune amélioration ; l'hémoculture redevient positive et le sérum a perdu son activité inhibitrice.

Après 4 jours de ce traitement, on revient au seul traitement qui avait manifesté une activité :

Colimycine 10 millions	{ IV
Terramycine 1,5 g	

La malade décédait 48 heures après dans un tableau de grande asystolie.

Les constatations anatomiques et bactériologiques ont été les suivantes :

- sang du cœur : *stérile* (le dernier traitement semble donc avoir négativé l'hémoculture une nouvelle fois).
 - utérus : normal, pertes utérines : *stériles*.
 - rein : nombreux infarctus,
 - foie, rate : blancs et rouges,
 - cerveau,
- { *stériles*
- *valvule mitrale* :

nombreuses végétations : } culture pure de *Pyocyanique*, de sensibilité inchangée.

Endocardite typique à *Pyocyanique*, mais l'échec de la Colimycine aux doses normales, pose un problème biologique à étudier.

Des doses élevées ont eu cependant un début d'effet et auraient mérité d'être essayées d'emblée.

● Observation n° 3 : Méningite à *Pyocyanique*.

1^{re} Madame C..., âgée de 70 ans, présentait depuis plusieurs années une otite chronique, avec écoulement ; atteinte de mastoïdite fin décembre 1957, on pratique un *évidement petro-mastoïdien* à Dieppe. A la suite de l'intervention la malade fait une réaction méningée et est adressée dans le Service du Professeur GUILLAUME.

Aucun germe ne peut être mis en évidence et la malade est traitée pour sa méningite purulente par :

- Pénicilline,
- Streptomycine,
- Sanclomycine,
- Érythromycine.

Aucune amélioration sensible ne se dessinant, la malade est alors adressée à Pasteur.

A Pasteur, tout traitement est arrêté, mais l'état de la malade devenant de plus en plus stuporeux, la malade est passée à l'hôpital Laennec, où les Docteurs LOISEAU

et MARCHAND pratiquent une mise à plat de l'évidement jusqu'aux méninges, le 8 janvier 1958.

Un traitement de :

— Pénicilline 5 millions,

— Streptomycine 1 g,

est institué.

Le 9 janvier 1958, l'état reste stationnaire.

Une ponction lombaire montrait un liquide céphalo-rachidien avec 1 000 éléments et 5 g d'albumine dans lequel on met en évidence un Pyocyanique, on retrouve le même germe à la culture de la mèche d'intervention.

Le Pyocyanique est Résistant	}	Tifomycine,
		Auréomycine,
		Terramycine,
		Tétracycline,
		Furadoïne.
Sensible	}	Polymyxine,
		Colimycine.

2° Au traitement Pénicilline-Streptomycine, est ajouté : 3 millions de Colimycine par voie générale, plus de la poudre (1 million environ) localement dans la plaie, plus 1 mg de Colimycine intra-rachidienne.

Le 10 janvier 1958, même traitement général ; on ajoute 2 mg de Colimycine intra-rachidienne, on ne retrouve plus le germe à l'examen direct du liquide céphalo-rachidien dont les éléments diminuent, les doses de Colimycine intra-rachidiennes sont augmentées progressivement.

Le 14 janvier 1958, après l'injection de 5 mg de Colimycine dans le liquide céphalo-rachidien, la malade a présenté un nystagmus multiple qui a duré deux heures. La Colimycine est arrêtée et la malade renvoyée à Pasteur.

On ne retrouve plus de Pyocyanique dans le liquide céphalo-rachidien dont les cultures sont négatives. Mais la malade reste très confuse, présentant une mydriase et une abolition du réflexe photomoteur ; sa température est à 37° ; devant la confusion de la malade on pense à un abcès du cerveau et on la transfère à la Salpêtrière. En l'absence de tout traitement, la malade se rétablit rapidement et sort guérie, fin janvier.

1° Action bactéricide de la Colimycine, qui a éliminé du L C R le Pyocyanique.

2° Le nystagmus consécutif à l'injection intra-rachidienne de 5 mg de Colimycine, et peut être les troubles méningés et confusionnels que la malade a présentés alors que son liquide était stérile, peuvent être mis sur le compte d'une action irritative du produit injecté localement.

D'autres observations seraient donc très utiles avant d'utiliser de manière courante la Colimycine par voie intra-rachidienne.

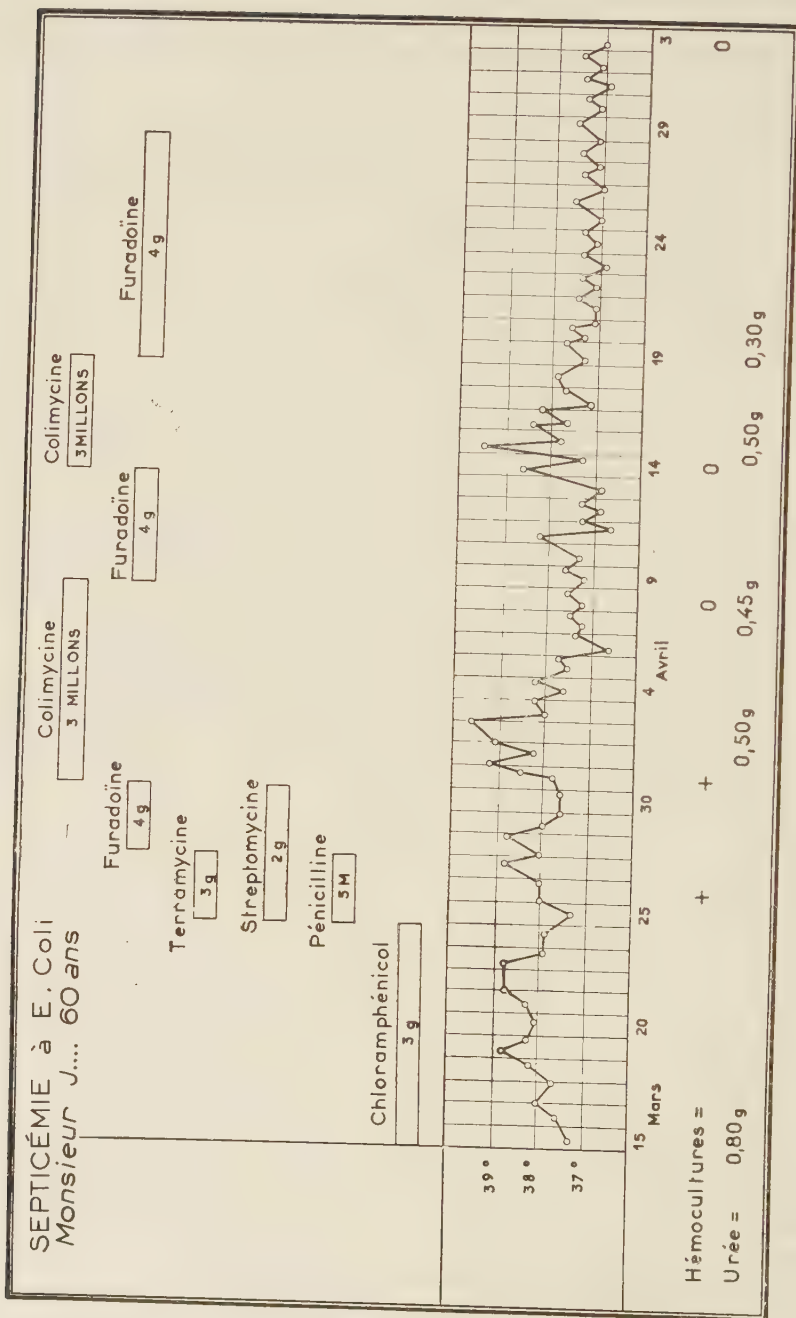
● Observation n° 4 : Septicémie à *Escherichia coli*.

1° Monsieur J..., âgé de 60 ans, a subi une prostatectomie le 15 janvier 1958, avec suites opératoires normales. Un mois après l'intervention, il a présenté un premier frisson traité par la Terramycine.

Le 2 mars, succession de frissons, élévation thermique à 40° avec état subcomateux.

Une hémoculture faite le 4 mars montre un *Escherichia coli*, et le malade est traité par Pénicilline à 2 000 000 U., Streptomycine 2 g, jusqu'au 12 mars ; puis du 15 au 25 mars par le Chloramphénicol 3 g.

Amélioration clinique légère mais le malade reste fébrile et une nouvelle hémoculture est positive montrant un *Escherichia coli* sensible à la Streptomycine mais résistant



Obs. IV

aux Tétracyclines, au Chloramphénicol et naturellement aux antibiotiques type Pénicilline ou Érythromycine.

Le malade est alors traité par une association groupant

Terramycine 3 g,
Streptomycine 2 g,
Pénicilline 15 mg.

puis,

Streptomycine 2 g,
Furadoïne 4 g.

Ce traitement n'amène aucune amélioration, et le 31 mars, une nouvelle hémoculture est positive avec un *Escherichia coli* identique bactériologiquement au précédent, mais résistant à la Streptomycine (cette résistance a pu se constituer facilement, les antibiotiques associés à la Streptomycine étant inactifs) mais ce germe est sensible à la Polymyxine et à la Colimycine qui l'inhibe à la concentration de 1,5 mcg/ml.

2° La Colimycine est administrée par voie intra-musculaire à la dose de 3 millions par jour pendant 10 jours ; la température redevient normale en 5 jours, et les hémocultures se négativent. Une petite reprise thermique sous furadoïne avec hémoculture négative est jugulée par la Colimycine. Depuis, le malade reste apyrétique. Et les hémocultures systématiques sont négatives.

La Colimycine a été parfaitement tolérée. Au point de vue rénal, la diurèse a légèrement augmenté au cours du traitement passant de 1 litre à 1,5 litre. Les taux d'urée sanguine, qui avant la Colimycine les 4 et 15 mars étaient de 1,05 et 0,78 g par litre, tombaient dès le début du traitement à 0,50 ; 0,45 ; 0,30 g par litre.

* * *

Parmi les neuf autres observations, huit des malades, traités pour des infections urinaires diverses, sont porteurs d'une lésion anatomique.

- Deux néphrectomies,
- Une tuberculose rénale,
- Deux hydronéphroses,
- Une néphrite ascendante,
- Une coudure de l'uretère,
- Une hypertrophie de la prostate.

Il est donc presque normal, que, si huit des malades ont guéri très rapidement sous l'effet du traitement, certains d'entre eux aient présenté, plus tard, des récidives.

* * *

● Observation n° 5 : Pyélocystite à *Aerobacter*.

Monsieur P..., âgé de 44 ans, a subi en 1948, pour des crises de colique néphrétique une néphrostomie gauche avec ablation d'un calcul d'acide urique puis une néphrectomie gauche pour pyélonéphrose à colibacille.

En juin 1957, des crises douloureuses lombaires droites ont amené une décapsulation du rein droit avec mise en place d'un drainage polaire, inférieur jusqu'en septembre. Mais il persistait une douleur du flanc droit, irradiant sur le trajet urétéral droit, avec pollakiurie nocturne, cystite, accès fébriles avec frissons. Le malade qui vient de Budapest, en consultation dans le Service du Professeur HAMBURGER, est alors traité successivement par Gantrisine, Rufol, Trisulfazine, pénicilline, streptomycine, auréomycine, terramycine.

Les urines envoyées au laboratoire de l'hôpital Pasteur, montrent comme flore prédominante, un bacille coliforme résistant aux antibiotiques commercialisés, mais

sensible à la Colimycine ; le malade est alors transféré à l'hôpital Pasteur en vue d'un traitement anti-infectieux par cet antibiotique.

Evolution bactériologique :

Le 20 décembre à son entrée, le culot urinaire contient une flore très dense, constituée par :

	STREPTOMYCINE	CHLORAMPHÉNICOL	TÉTRACYCLINE	COLIMYCINE
Aërobacter représentant la presque totalité de la flore.	Résistant	Résistant	Limite mais éléments résistants	Sensible
Proteus mirabilis.	Résistant	Sensible	Résistant	Résistant
Pseudomonas aeruginosa, très rares colonies.	Résistant	Résistant	Résistant	Sensible

Le malade est traité par 2 millions de Colimycine par voie intra-musculaire, les premiers jours.

Le 21 décembre, en 24 heures, abaissement de l'ordre de 10 000 fois du nombre de germes de la flore urinaire. On retrouve encore les 3 types de germes. On associe alors Colimycine 3 millions intra-musculaires et chloramphénicol 1 g.

Le 22 décembre, la flore du culot urinaire n'est plus représentée que par dix colonies de Pseudomonas aeruginosa. Même traitement.

Le 23 décembre, les urines étaient stériles.

Le traitement est continué jusqu'au 27 décembre, soit sept jours de Colimycine ; les germes trouvés initialement ne réapparaissent pas, mais du 24 au 26, on a retrouvé dans le culot une dizaine de colonies de Proteus vulgaris résistant naturellement à la Colimycine.

Le 27 décembre, les urines sont de nouveau stériles et le malade sort.

Cette observation a un double intérêt :

1° *Du point de vue bactériologique :*

Malgré un état infectieux durant depuis longtemps, la Colimycine s'est montrée capable d'éliminer le germe principal en 24 heures, le but de ce traitement n'était évidemment pas de guérir définitivement le malade qui possède de multiples points d'appel sur ses voies urinaires.

2° *La non toxicité de la Colimycine :*

Le malade qui ne possède plus qu'une partie de son rein droit a bien toléré la Colimycine, la diurèse n'a pas varié au cours du traitement, se maintenant aux environs de 1 700 cc. L'urée sanguine était de 0,50 g avant le traitement, la clearance uréique à 30 ; après le traitement, aucun de ces deux chiffres n'avait varié.

● Observation n° 6 : *Pyélocystite à Colibacille*

Madame M..., âgée de 48 ans, qui avait subi il y a 23 ans, une néphrectomie droite d'origine tuberculeuse, présentait depuis une semaine, une douleur siégeant dans la fosse lombaire gauche avec une cystite, des urines troubles et une température à 40 °.

Un traitement de *Rufol* n'avait entraîné qu'une amélioration passagère. Hospitalisée à Pasteur, on retrouve dans ses urines :

De très nombreuses colonies d'*Escherichia coli* :

Résistant à Pénicilline,
Résistant à Chloramphénicol,
Résistant aux Sulfamides,

Limite à Streptomycine,
Limite à Néomycine,
Limite à Tétracycline,

Sensible à Colimycine.

On doit ajouter qu'il n'a pas été retrouvé de *B. K.*, dans les urines et que l'urographie montrait un rein gauche parfaitement normal.

On institue, le 24 avril 1958, un traitement de 3 millions de Colimycine.

Le 25, les urines étaient claires, on ne décelait pas de germes dans le culot urinaire, à l'examen direct. L'ensemencement du culot urinaire de 30 cc d'urine montrait une cinquantaine d'*Escherichia coli*. Le 27, urines stériles à la culture.

La Colimycine a été administrée pendant une semaine, arrêtée le 30 avril 1958.

Le 19 mai, les urines étaient toujours stériles.

Cette observation nous montre le haut pouvoir bactéricide de la Colimycine, qui a débarrassé les urines des colibacilles en 48 heures.

Signalons, d'autre part, que la diurèse de la malade qui était aux environs de 1 200 cc avant le traitement, était montée à 1 700 cc, à la fin de celui-ci.

● Observation n° 7 : *Urétéro cystite à Pyocyanique*.

Madame X..., âgée de 35 ans, présentait un rétrécissement du bas uretère, consécutif à une tuberculose rénale droite en traitement depuis novembre 1957. Pour apprécier ce rétrécissement, on décide de monter une sonde modelante, suivie de Pyélographie, le 10 juin 1958.

Quelques jours après, apparition de frissons, fièvre à 40 °. Un *Pyocyanique* est mis en évidence, dans les urines.

On met le 14 juin 1958, la malade à un traitement de :

— Tifomycine 2 g,
— Streptomycine 1 g,
— Bipénicilline 1 million,
— Cortancyl 10 mg.

Le 20 juin 1958, devant l'absence d'amélioration sensible, la malade est hospitalisée à Necker, dans le Service du Professeur HAMBURGER..

Température : 38,6 °.

On retrouve du *Pyocyanique* dans les urines, résistant à tous les antibiotiques, sensible à Colimycine et Polymyxine.

Le 23, la malade est mise à un traitement de Colimycine 3 millions par jour. La température se régularise et la malade quitte le Service le 27, avec une température de 36,8 °.

Le 23 août, les urines étaient stériles.

● Observation n° 8 : *Pyélonéphrite à Colibacille.*

Madame G..., âgée de 37 ans, hospitalisée dans le Service du Docteur ROQUES, présentait une pyélonéphrite gauche, avec colibacilles au culot urinaire et température élevée. Ce germe était résistant à tous les antibiotiques habituels, mais avant de connaître le résultat de l'antibiogramme, la malade a été mise à un traitement de 3 g de Tifomycine par 24 heures, pendant 5 jours.

La température a continué à s'élever et la malade a présenté des frissons. Une hémoculture s'est révélée alors positive au même colibacille retrouvé dans les urines et dont on a testé la sensibilité au laboratoire de l'Hôpital Pasteur.

Ce bacille Gram-négatif, était *résistant* à :

Pénicilline,
Tifomycine,
Erythromycine,
Spiramycine,
Carbomycine,
Bacitracine.

avait une sensibilité *limite* à :

Streptomycine,
Néomycine,
Auréomycine,
Tétracycline,

mais était *sensible* à :

Polymyxine,
Colimycine.

La malade est alors mise à un traitement de 3 millions de Colimycine par 24 heures (1 million toutes les 8 heures) en association avec la Néomycine.

La température après avoir montré quelques oscillations pendant 3 à 4 jours à 38 °, a chuté.

Les urines ont été stérilisées. Mais le problème restait entier, quant à l'origine de cette hydronéphrose.

● Observation n° 9 : *Cystite à Colibacille et à Proteus.*

Madame A..., âgée de 60 ans, atteinte d'un diabète léger, présentait une cystite liée à une hydronéphrose droite, traitée, depuis plusieurs mois, par :

Rufol,
Furadoïne,
Chloramphénicol,
Streptomycine,
Néomycine.

Sous ces traitements, elle a présenté, dans ses urines des germes variés :

— *Streptocoque*,
— *Colibacille*,
— *Pyocyanique*,
— *Proteus*.

Un examen pratiqué le 13 février 1958, montre la présence d'un bacille Gram-négatif, type *coliforme*,

Résistant à l'ensemble des antibiotiques ;
Sensible à la Colimycine.

Associé à un *Proteus*,

Résistant à la Tétracycline,
Sensible à la Streptomycine,
au Chloramphénicol.

et présentant vis-à-vis de la Colimycine, une certaine sensibilité partielle.

Un traitement à la Colimycine 900 000 unités par jour est entrepris pendant 3 jours.

Après 24 heures de traitement, les urines paraissent stériles ; après 48 heures, réapparition d'un *Proteus*.

● Observation n° 10 : Cystite à *Aerobacter*.

Madame S..., âgée de 62 ans, est entrée dans le Service du Professeur CONTE, en avril 1958, pour une pneumopathie aiguë de la base droite ; éthylique, alimentation insuffisante, néphrite ascendante chronique ancienne, avec azotémie élevée à l'entrée (2,70 g) faisant partie des antécédents de la malade.

On parvient à améliorer l'état de la malade après plusieurs semaines de traitement :

Mais il persistait :

- une hyperazotémie légère, chronique (0,70 g) ;
- une insuffisance rénale (clearance P S P altérée) ;
- une acidose hyperchlorémique : traitement par Citrate de soude ;
- et, surtout une infection urinaire chronique à germes variés (traitement antibiotique oral par cures discontinues), en particulier, *aerobacter* qui ne s'est montré que :
- faiblement sensible à la Tifomycine,
- plus sensible à la Néomycine et à la Polymyxine,
- essai de la Colimycine pendant 5 jours, un million d'unités toutes les 8 heures en injections intra-musculaires.

Du point de vue bactériologique :

La Colimycine (employée isolément) a détruit en 48 heures le germe, non retrouvé même par culture après 2 jours de traitement, puis 2 jours après la fin du traitement.

Du point de vue clinique :

- Amélioration transitoire de la pyurie,
- Reprise rapide de l'infection urinaire (avec d'aures germes) rendu inévitable par les lésions canaliculaires chroniques des voies urinaires hautes.

Donc :

- Succès bactériologique,
- Mais 1/2 échec clinique.

Aucune intolérance : sanguine, cutanée, rénale, et, naturellement, digestive, n'a été constatée. L'urée sanguine a été régulièrement suivie, de même que l'hémogramme, le culot urinaire.

● Observation n° 11 : Pyélocystite droite à *Colibacille*.

Madame N..., âgée de 22 ans, enceinte de 5 mois, avait présenté une poussée fébrile à 40°, avec douleur lombaire droite.

Traitée en ville par des grosses doses de Rufol (4 g par jour), qu'elle ne supportait pas, elle entre dans notre Service de l'Hôpital Pasteur.

La première bactériologie urinaire a montré la présence d'un *Escherichia coli* avec une sensibilité.

- Limite à Streptomycine,
- Sensible à Chloramphénicol,
- Sensible à Tétracycline,
- Sensible à Colimycine,
- Sensible à Rufol,
- Sensible à Furadoïne.

La malade est mise à un traitement de 2 millions de Colimycine par jour. 48 heures après le début du traitement, on retrouvait toujours le même *Escherichia coli*, avec une sensibilité identique.

On continue encore le traitement de Colimycine, 3 jours de plus, mais on est alors obligé de l'interrompre : la malade présentait après 4 jours de traitement, *une réaction urticarienne typique* avec prurit intense, sur les poignets et au niveau des chevilles.

Une troisième bactériologie urinaire est pratiquée, après donc 5 jours de Colimycine à 2 millions par jour.

On retrouve *le même Escherichia coli* dans les urines.

L'état général restait excellent et la malade était apyrétique, la réaction urticarienne a disparu avec l'arrêt de la Colimycine.

La diurèse n'a pas varié avec le traitement, se maintenant à 1 litre. Devant l'échec et la mauvaise tolérance de la Colimycine, on reprend de nouveau le Rufol (4 comprimés, par jour).

Après 48 heures de traitement le Colibacille avait disparu, laissant sa place à un Para côlon, sensible à tous les antibiotiques et sulfamides.

Nous voyons dans cette observation :

1° *Une réaction allergique à la Colimycine*, le seul cas à notre connaissance qui a été signalé.

2° *Un échec bactéricide de la Colimycine*, qui peut être attribué à un repaire anatomique (femme enceinte, uretère coudé).

Le Rufol inactif au départ, s'est montré capable d'éliminer le germe qui a bientôt été remplacé par un autre.

Ce cas est typique et illustre bien la difficulté de l'emploi des antibiotiques dans les affections urinaires.

● *Observation n° 12 : Cystite à Escherichia coli.*

Monsieur D..., âgé de 60 ans, atteint d'hypertrophie de la prostate, avec résidu vésical important, présentait des infections urinaires à répétition. On retrouve dans ses urines, un *Escherichia coli* résistant à :

Streptomycine,
Tétracycline,
Chloramphénicol.

sensible à :

Néomycine,
Polymyxine,
Colimycine.

Des instillations intra-vésicales de Néomycine, n'apportaient pas d'amélioration nette, la pyurie restait très apparente.

Un traitement de 3 000 000 de Colimycine par 24 heures (1 million intra-musculaire toutes les 8 heures), est institué.

En 48 heures, les urines devenaient claires et stériles, la capacité vésicale passait de 100 cc à 250 cc. Les signes subjectifs, tenesme, épreintes, disparaissaient, l'état général s'améliorant.

Quelques jours après l'arrêt du traitement, les urines bien que claires, contenaient quelques cocci Gram-positif, type Streptocoques, qui n'ont pas provoqué par la suite de poussées infectieuses importantes.

La Colimycine a agi sur le germe sensible rapidement, mais le malade possédant un point d'appel, il est normal qu'il y ait des réinfections successives.

● *Observation n° 13 : Cystite à colibacille.*

Madame M..., jeune mariée de 22 ans, qui présentait une cystite à *Escherichia coli* a été débarrassée de son germe, qui était d'ailleurs sensible aussi à la Streptomycine et aux sulfamides, après 5 jours de Colimycine, à 2 millions par jour.

La Colimycine n'a eu aucune influence sur sa diurèse qui s'est maintenue à 1,500 litre chaque jour.

* * *

Il est difficile, sur 13 malades, de présenter une statistique. Ces observations appellent néanmoins plusieurs remarques.

1° *Le haut pouvoir bactéricide de la Colimycine.*

Sur les affections à *Escherichia coli*, quelle que soit leur localisation : endocardite, affections urinaires.

D'autres germes Gram-négatif : *Pyocyanique*, *Aerobacter*, *Proteus*, ont répondu favorablement à son action, ainsi que le laboratoire le laissait prévoir. L'échec qu'il nous a fallu déplorer chez notre endocardite à *Pyocyanique* est lié, semble-t-il, plus à un phénomène de pathologie générale qu'à l'antibiotique ; malgré de fortes doses de Colimycine, le sérum de la malade n'était pas inhibiteur sur le *Pyocyanique* ou un autre germe très sensible à la Colimycine.

2° *Son échec sur les lésions anatomiques.*

La Colimycine, comme les autres antibiotiques, n'est pas capable d'assurer la stérilisation définitive d'infections entretenues par une lésion anatomique (hydronéphrose, diverticule, repaires anatomiques...).

R. MARTIN et SUREAU, attiraient déjà l'attention, en 1945, sur le fait que la Pénicilline, antibiotique, détruit le germe, mais ne répare pas les lésions anatomiques. Il ne faut donc pas laisser passer l'heure chirurgicale.

3° *La parfaite tolérance de cet antibiotique.*

Nous avons vu que la Colimycine était parfaitement tolérée, aussi bien dans les traitements prolongés (90 000 000 Unités en un mois, dans l'endocardite à colibacille), que par les malades porteurs de lésions rénales importantes (hydronéphrose, néphrectomie...).

Nous avons observé deux incidents :

1° En utilisant la Colimycine intra-rachidienne à des doses de 5 mg, nous avons créé un méningisme passager, qui a rapidement régressé.

2° D'autre part, la réaction allergique observée chez une de nos malades enceinte de 5 mois, s'est rapidement éteinte, sans complication dès l'arrêt du traitement.

CONCLUSION

La Colimycine, un des rares représentants du groupe des antibiotiques polypeptidiques produits par des bacilles, mérite de tenir une place importante dans l'antibiothérapie actuelle.

Son spectre d'activité est relativement étroit, orienté essentiellement vers les bacilles Gram-négatif, mais elle possède une action rapide et hautement bactéricide.

Il est d'autre part difficile d'obtenir une résistance importante à cet antibiotique ; les colimycino-résistances acquises, semblent, pour le moment, exceptionnelles.

Les associations de la Colimycine avec d'autres antibiotiques ne semblent pas provoquer d'antagonisme.

Les associations avec les antibiotiques type Pénicilline seraient additives, celles avec les antibiotiques du type tétracyclines et polypeptides synergiques.

Elle possède une toxicité très faible et est remarquablement tolérée par l'organisme ; nous n'avons pas rencontré, à travers la littérature, qui fait état de plusieurs milliers de cas, la relation d'un seul incident.

D'autre part, son activité mycostatique et fongicide lui permet de se soustraire aux complications mycosiques, écueils actuels de nombreux antibiotiques.

Les résultats cliniques obtenus par les japonais et les italiens montrent l'efficacité de la Colimycine dans les gastro-entérites et entérites infantiles, dans les affections intestinales, génitales, urinaires, à bacille Gram-négatif.

Les affections à colibacilles semblent particulièrement sensibles à la Colimycine ; cela est d'autant plus intéressant que le colibacille, qui développe si facilement une résistance vis-à-vis des autres antibiotiques, ne semble pas en acquérir avec la Colimycine.

Notre expérience personnelle est encore très restreinte. Néanmoins, les études faites sur cet antibiotique au laboratoire de l'hôpital de l'Institut Pasteur et les résultats obtenus dans le traitement de plusieurs grands syndromes infectieux, à bacilles Gram-négatif, nous permettent de penser que la Colimycine trouvera sa place dans la gamme de l'antibiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

- BISERTE et DAUTREVAUX. — *C. R. Soc. biol.*, 1957, 151, 1888.
- BONIFAS V. — *Experientia*, 1952, 8, 234.
- BRONDOLO E. — Considerazioni pratiche sulla « Colimicina ». *Gazzetta medica italiana*, 1957, 116, 492.
- CHABBERT Y. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, 84, 545.
- CHABBERT Y. — Rapport au III^e Congrès de Biologie clinique (Bruxelles 1957).
- CHABBERT Y. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, 85, 122.
- COASSOLO M. — L'impiego della associazione Colimicina. Penicillina in campo otorinolaringologico. *Minerva otorinolaringologica*, 1958, 8, 73.
- DI NOLA F., SALASSA M. R. — *Minerva medica*, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 847.
- DYE W. E. — *Antib. Ann.*, 1955-56, 374.
- FONTANA A. — La nostra esperienza sull'impiego chirurgico della Colimicina e della associazione Colimicina-Penicillina. *Minerva chirurgica*, 1958, 13, 546.
- FORNI P. V. e GUIDETTI E. — *Minerva medica*, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 823.
- FORNI P. V. — *Minerva medica*, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 828.
- FORNI P. V. e MOIRAGHI-RUGGENINI. — *Med. Sperim. (Antibiotici)*, 1956, 30, 3.
- FORTUMA R. — La Colimicina nella pratica chirurgica. *Minerva chirurgica*, 1958, 13, 498.
- GARROD L. P. — Chemioterapia della infezioni dell' apparato urinario. *Recenti progressi in medicina*, 1955, 18, 1.
- GOMIRATO-SANDRUCCI M. — *Minerva medica*, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 839.
- HIROHUMI e HISHIYAMA. — Colimycin e otite media. *Shinyaku-Rinsho*, 1955, 4, 8.
- KAGAN B. M., MILTZER A. et LOCKE M. — *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1951, 37, 402.
- KASUO BABA. — Risultati del trattamento della pertosse con il Colimycin. *Chemotherapy*, 1950, 2, 107.
- KENSUKE, SATO, YASUKADO, MORIYASU. — Trattamento dell'otite media cronica con il Colimycin. *Shinyaku to Rinsho*, 1954, 3, 625.
- KNAPP W. e JACHERTS D. — *Zbl. Bakt.*, 1955, 162, 474.
- KOYAMA Y. e coll. — Sul Colimycin, un nuovo antibiotico. *Journ. of Antibiotics (Japan)*, 1950, 3, 457.
- KURIHARA, SUZUKI. — Studies on the Chemical structure of Colimycin.
- LANZA L., MORBIDELLI R. — Trattamento della pertosse con un nuovo Antibiotico : La Colimicina. *Minerva pediatrica*, 1957, 9, 816.
- MARCONI R. — *Minerva medica*, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 851.
- MASANAO e YAMAUCHI. — Risultati dell'uso del Colimycin nelle forme chirurgiche gastro-intestinali. *Riv. Med. Univ. Hokkaido*, 1953, 28, 1.
- MOIRAGHI-RUGGENINI A. — *Minerva medica*, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 836.
- NAGAI K. — Studio sul Colimycin. *Journ. of Antibiotics (Japan)*, 1951, 4, 7.
- NAKAMURA F. — Trattamento della pertosse con antibiotici. *Pediatrica-Rinsho*, 1950, 3, 6.

- ORIA N., CRAVERO D. — Attività antibiotica in chirurgia di una associazione Colimicina-Penicillina. *Minerva chirurgica*, 1958, 13, 790.
- OTANI S. — Dell'utilità chirurgica del Colimycin. *Journ. of Antibiotics* (Japan), 1951, 4, 7.
- PATTE J. C., HIRSCH H. et CHABBERT Y. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1958, 94, 621.
- PROLO C. — Colimicina nel trattamento dell'uretriti non gonococciche. *Minerva dermatologica*, 1957, 32,
- PULASKI E. J., BAKER et Coll. — *Journ. Clin. Invest.*, 1949, 28, 1028.
- ROBECCHI M., e FAVRO P. G. — *Minerva medica*, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 855.
- RONDANINI G. B. — Sulla terapia della gastro-enterite acuta della prima infanzia con Colimicina. *Minerva chirurgica*, 1958, 13, 356.
- RYOCHI et FUJII. — Trattamento sperimentale della pertosse con il Colimycin. *Journ. of Antibiotics*, 1950, 3, 14.
- SATORU, SAITO e coll. — Risultati del trattamento della pertosse con il Colimycin per iniezioni e per inalazioni. *Pediatrics-Rinsho*, 1951, 4, 6.
- SCEVOLO G. — *Minerva medica*, 1956, 2, (suppl. au n° 77), 865.
- SELLA F. et MAZZEI D. — *Boll. Ist. Ser. Milanese*, 1954, 33, 334.
- SUGIYAMA H., OGASAWARA T., YUSA H., KOBARI S. — Risultati del Colimycin nelle diarree non infettive. *Chiryo*, 1954, 36, 1301.
- TAKAHASCHI G. — Diarree dell'infanzia ed antibiotici. *Chiryo*, 1950, 32, 4.
- TAKAKO e KITANISHI. — Trattamento delle peritoniti da colibacillo con Colimycin. *Sogo-Igaku*, 1952, 9, 3.
- TSUCHIYA I., YAMAGUCHI S. — Trattamento con Colimycin delle disenterie batteriche. *Shindan to Chiryo*, 1954, 42, 824.
- VENZONI M. — Il valore della terapia antibiotica con la Colimicina in chirurgie infantile. *Minerva chirurgica*, 1958, 13, 403.
- WEIL A. J. et KOTSEVALOV O. — *Zbl. Nakt.*, 1955, 115, 459.
- YASUO KOYAMA. — Biological and chemical Nature of Colimycin. *International Medico-Surgical Meetings*, Turin, juin 1957.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	I
CHAPITRE PREMIER : ÉTUDE GÉNÉRALE	3
CHAPITRE II : ACTIVITÉ ANTI-MICROBIENNE	7
A) Spectre d'activité	7
B) Résistance croisée	7
C) Action Bactériostatique	9
D) Action Bactéricide	10
E) Association de la Colimycine avec d'autres antibiotiques	11
F) Action anti-fongique	17
G) Concentrations humorales et élimination	18
CHAPITRE III : BIBLIOGRAPHIE CLINIQUE	21
CHAPITRE IV : OBSERVATIONS PERSONNELLES	29
CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE	47

— IMPRIMERIE —
H. GAIGNAULT ET FILS
23, RUE MARMOUSE, 23
ISSOUDUN (INDRE)

N° D'ORDRE : 0.673
DÉP. LÉG. 3^e TRIM. 1959
